Partie 6

Le métabolisme



La dégradation des glucides et la glycolyse

Plan

Objectifs

- Connaître les principales enzymes de la glycolyse
- Identifier les molécules importantes
- Connaître les systèmes de régulation de la glycolyse

1. Digestion des glucides

Les glucides présents dans l'alimentation sont principalement des polysaccharides (amidon en tête), des disaccharides (saccharose, lactose) et des oses simples (glucose, fructose).

Les poly et disaccharides vont subir une digestion consistant à la lyse des liaisons entre les oses par des enzymes situées dans la bouche, l'estomac et l'intestin. Nous pouvons ainsi citer :

- Les α-amylases salivaires et pancréatiques, dégradant les liaisons α 1-4 entre les α-glucoses contenus dans l'amidon. Il y a alors production de molécules appelées les dextrines, qui aboutissent ensuite au maltose, puis au glucose. Les liaisons α 1-6 n'étant pas dégradées par ces enzymes, on trouve à coté du maltose de l'isomaltose (glucose α 1-6 glucose).

- Les disaccharidases intestinales agissent sur les disaccharides et sont présentes sur les entérocytes de la muqueuse intestinale. Le tableau ci-dessous donne quelques exemples de ces disaccharidases :

Enzymes	Substrat	Produits
Maltase	Maltose	Glucose
Isomaltase ou 1-6 glucosidase	Isomaltose	Glucose
Saccharase	Saccharose, maltose	Fructose, glucose
Lactase	Lactose	Glucose, galactose
Tréhalase	Tréhalose	Glucose

Attention

N'oubliez pas que certains sucres ne peuvent être hydrolysés car l'homme ne possède pas les enzymes adéquates. C'est le cas de la cellulose, car nous ne disposons pas de β-glucosidase.

Sucres lents et rapides

Les monosaccharides présents dans certains aliments sucrés (sucreries, bonbons, boissons sucrées…) vont être très rapidement assimilés et constituent de ce fait des sucres rapides. Ils se retrouvent ainsi très rapidement dans les voies métaboliques. De plus, le temps de digestion de ces sucres étant très court, ils contribuent à rendre le duodénum hypertonique, avec des risques de douleurs intestinales et de nausées si la quantité de sucre est trop importante.
Au contraire, les polysaccharides devant être hydrolysés par les enzymes pour libérer leurs oses constitutifs, sont appelés des sucres lents. Les oses vont être produits de manière progressive ce qui permet à l'organisme de mieux gérer cet apport énergétique.

2. Absorption des glucides

Les glucides sont des molécules très polaires et donc très hydrophiles, qui nécessitent de ce fait un transport actif pour passer la double couche lipidique de l'entérocyte. Ce transport actif met en œuvre des mécanismes sodium dépendants, qui peut se faire dans le sens du gradient de concentration, ou contre ce gradient (Fig. 29.1).

- Le système SGLT 1 (*Sodium Glucose Transporter*) fonctionne dans le sens du gradient de concentration du sodium, et fait rentrer ce dernier dans l'entérocyte, accompagné du glucose qui pénètre lui contre son gradient de concentration. La protéine SGLT 1 possède deux sites de fixation distincts pour chacune de ces deux molécules. Le sodium sera ensuite expulsé de la cellule par une pompe Na^+/K^+ATP dépendante.

- Le système des GLUT (*Glucose Transporter*) fonctionne dans le sens du gradient de concentration du glucose, et permet à ce dernier de sortir de l'entérocyte pour se retrouver dans la circulation sanguine. Au niveau de l'intestin, le transporteur est le GLUT 2.

Absorption du fructose

L'absorption du fructose se fait suivant un mécanisme différent, mettant en jeu le transporteur GLUT 5. Ce dernier se situe sur la paroi intestinale, et ne peut faire entrer le fructose dans l'entérocyte que dans le sens de son gradient de concentration. On parle ainsi de diffusion, mais il faudrait en fait parler de diffusion facilitée. En effet, un sucre très polaire comme le fructose ne peut pas simplement diffuser à travers une membrane lipidique. Une fois dans l'entérocyte, c'est à nouveau le transporteur GLUT 2 qui fait passer le fructose dans le sang.

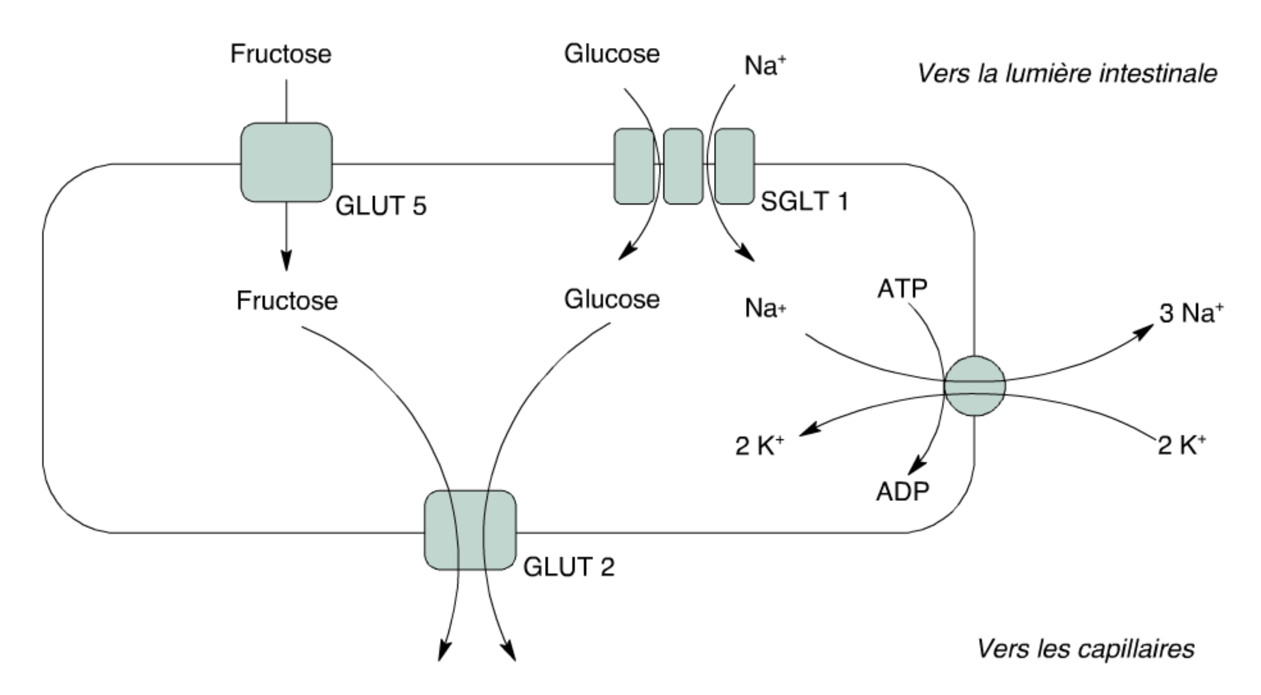


Figure 29.1 Absorption des glucides au niveau de l'entérocyte.

Attention

Certains auteurs estiment que le transporteur GLUT 5 est spécifique du fructose, alors que d'autres pensent qu'il peut également permettre la pénétration de glucose et de galactose. Dans cette deuxième hypothèse, la pénétration se ferait uniquement si le gradient de concentration des sucres est favorable.

3. La glycolyse

L'utilisation du glucose dans l'organisme se nomme la glycolyse, ou encore voie de Embden-Meyerhoff-Parnas. Cet ensemble de réactions peut avoir lieu dans le cytosol de toutes les cellules, aussi bien en anaérobiose qu'en aérobiose. La première phase se déroule en anaérobie et consiste à transformer le glucose en pyruvate. Dans une deuxième phase, le pyruvate pourra être transformé soit en lactate par fermentation (phase anaérobie), soit rentré dans le cycle de Krebs par passage dans les mitochondries pour produire de l'ATP (phase aérobie) : c'est la respiration.

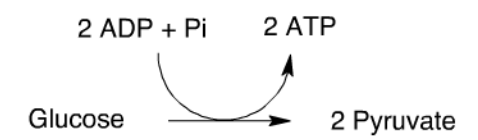
Universalité de la glycolyse

La première phase de la glycolyse est la même quel que soit l'organisme, du plus simple au plus évolué. La transformation du glucose en pyruvate doit donc être le mode de production énergétique le plus ancien commun à l'ensemble des espèces. Lorsque les premiers êtres vivants sont apparus sur Terre, l'atmosphère était dépourvue d'oxygène, d'où le développement de cette voie anaérobie. Le développement d'une voie aérobie s'est fait plus tard, mais les espèces ont conservées la voie anaérobie par sécurité, lors d'un manque temporaire d'oxygène.

Cette universalité tend à confirmer la filiation des espèces lors de l'évolution, mais montre également le rôle crucial joué par le glucose comme fournisseur principal d'énergie pour les êtres vivants.

3.1. Formation du pyruvate

Dans cette première suite de réactions, une molécule de glucose va permettre la formation de deux molécules de pyruvate et de deux molécules d'ATP d'après le bilan général suivant :



On peut en fait diviser cette suite de réactions en deux grandes étapes :

- L'étape à 6 carbones qui conduit à la formation de fructose-1,6-bisphosphate. Cette première étape comprend 3 réactions qui vont consommer de l'ATP pour réaliser les phosphorylations. On considère souvent qu'il s'agit d'une étape d'activation des sucres (Fig. 29.2)
- L'étape à 3 carbones qui produit les deux molécules de pyruvate et entraîne la formation de liaisons énergétiques aboutissant à la formation d'ATP. Chaque molécule de pyruvate amène à la production de deux molécules d'ATP, soit quatre au total. Le bilan final est donc bien la production de deux molécules d'ATP par molécule de glucose.

Etape à 6 carbones

Nous savons déjà que dès son entrée dans la cellule, le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate. Cette réaction est catalysée par une **hexokinase** avec l'ATP comme donneur de phosphate. Cette réaction libérant une grande quantité d'énergie est exothermique et irréversible. On peut noter que les hexokinases sont couplées aux GLUT pour l'entrée du glucose et sa phosphorylation.

L'hexokinase possède une affinité très grande pour le glucose, et elle contribue donc à le faire rentrer dans les cellules, même si sa concentration sanguine est faible. Elle maintient donc un fort gradient de concentration entre les milieux intra et extra-cellulaires. On peut noter que l'hexokinase est une enzyme allostérique inhibée par le glucose-6-phosphate, et nécessitant la présence d'ion magnésium Mg^{2+}. On contrôle donc l'étape d'engagement de la glycolyse, ceci afin d'éviter des dépenses énergétiques inutiles.

Remarque
Il existe une **glucokinase** qui possède une affinité beaucoup plus faible pour le glucose, et qui se trouve localisée dans le foie. Elle ne fonctionne donc qu'à des concentrations en glucose élevées, et s'occupe donc d'éliminer le glucose de la circulation sanguine juste après le repas.

Le glucose-6-phosphate formé dans cette première étape peut provenir d'autres sources comme le glucose-1-phosphate provenant de l'hydrolyse du glycogène, ou de l'interconversion d'autres oses.

La deuxième réaction est catalysée par une **phosphohexose iomérase** qui forme le fructose-6-phosphate. Il s'agit donc d'une isomérisation de fonction d'un aldose en un cétose. Cette réaction est réversible. D'un point de vue strictement chimique, cette réaction est donc une oxydoréduction intramoléculaire.

À noter

Pour être très précis, le substrat de la phosphohexose isomérase est l'anomère α du glucose. Il semble donc que cette enzyme soit également capable d'isomériser le β-glucose en α glucose pour ensuite le transformer en fructose-6-phosphate.

La troisième réaction permet la formation de fructose-1,6-bisphosphate, réaction catalysée par la **phosphofructokinase-1 (PFK 1)**. Comme lors de la première étape, l'ATP est donneur de phosphate. Là encore, la réaction étant fortement exothermique, la réaction est irréversible (Fig. 29.2).

Cette enzyme étant la plus lente de toute la voie métabolique, elle constitue l'étape cinétiquement limitante et contrôle donc toutes les autres. On considère donc que cette enzyme est l'enzyme clef de la glycolyse.

Cette étape étant également l'étape d'engagement dans la glycolyse, cette enzyme est une enzyme allostérique sur laquelle agissent de nombreux effecteurs (cf. régulation de la glycolyse).

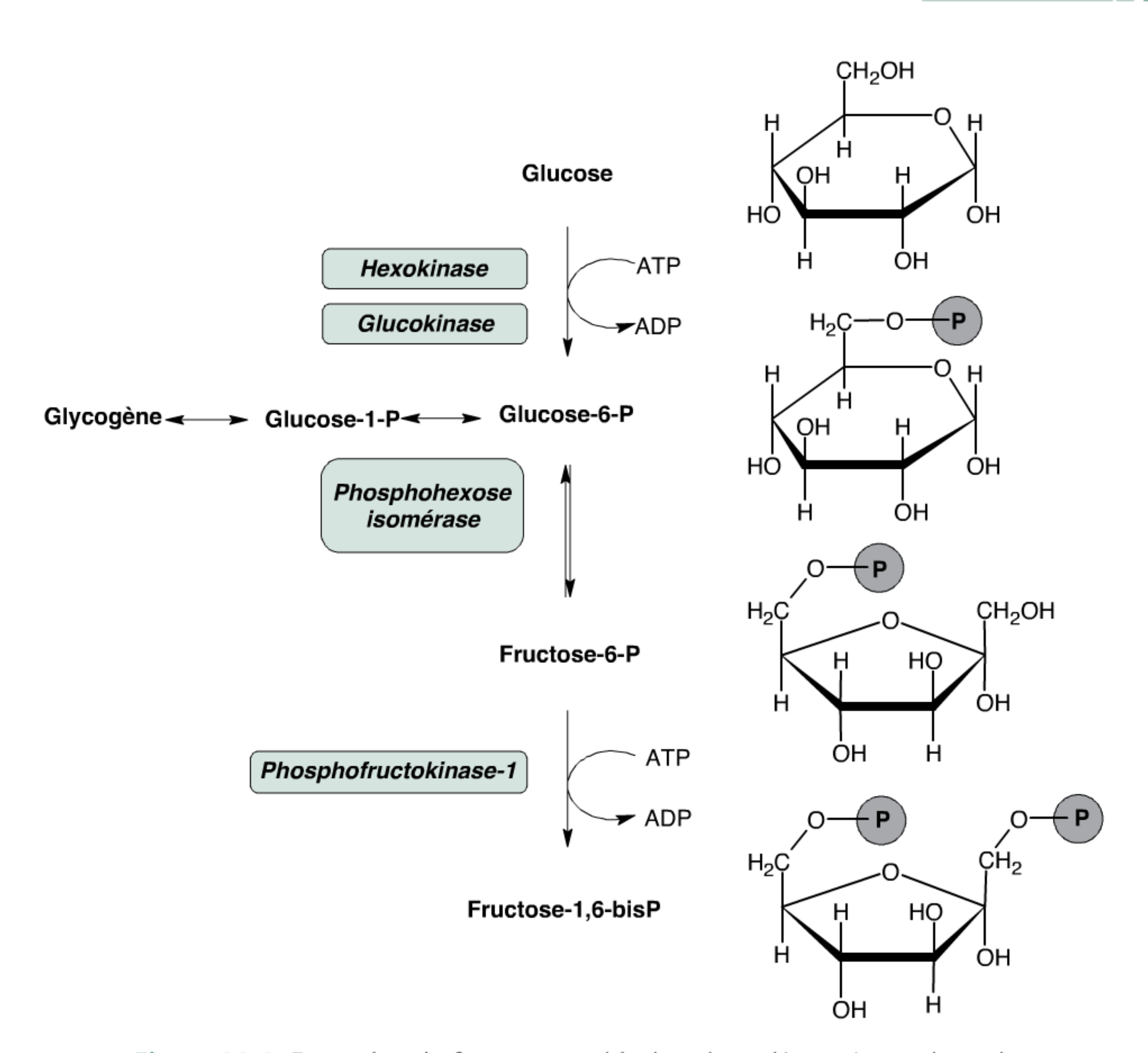


Figure 29.2 Formation du fructose-1,6-bisphosphate (étape à 6 carbones).

Etape à 3 carbones

Le fructose-1,6-bisphosphate va être clivé en sucres à 3 carbones, le **glycéraldéhyde-3-phosphate** et la **dihydroxyacétone phosphate** grâce à l'**aldolase**. Cependant, seul le glycéraldéhyde-3-phosphate permet à la glycolyse de se poursuivre. Une **phosphotriose isomérase** permet donc l'interconversion de ces deux trioses entre eux. L'équilibre est fortement déplacé vers la formation de glycéraldéhyde-3-phosphate puisque ce dernier est consommé dans la glycolyse. (Fig. 29.3) On peut noter que cette formation des trioses phosphate est réversible, ce qui permet de former un hexose. L'aldolase est donc une enzyme fortement impliquée dans les interconversions de sucres dans l'organisme.

La suite des réactions de la glycolyse va impliquer des réactions d'oxydoréduction et de phosphorylation permettant de générer de l'ATP.

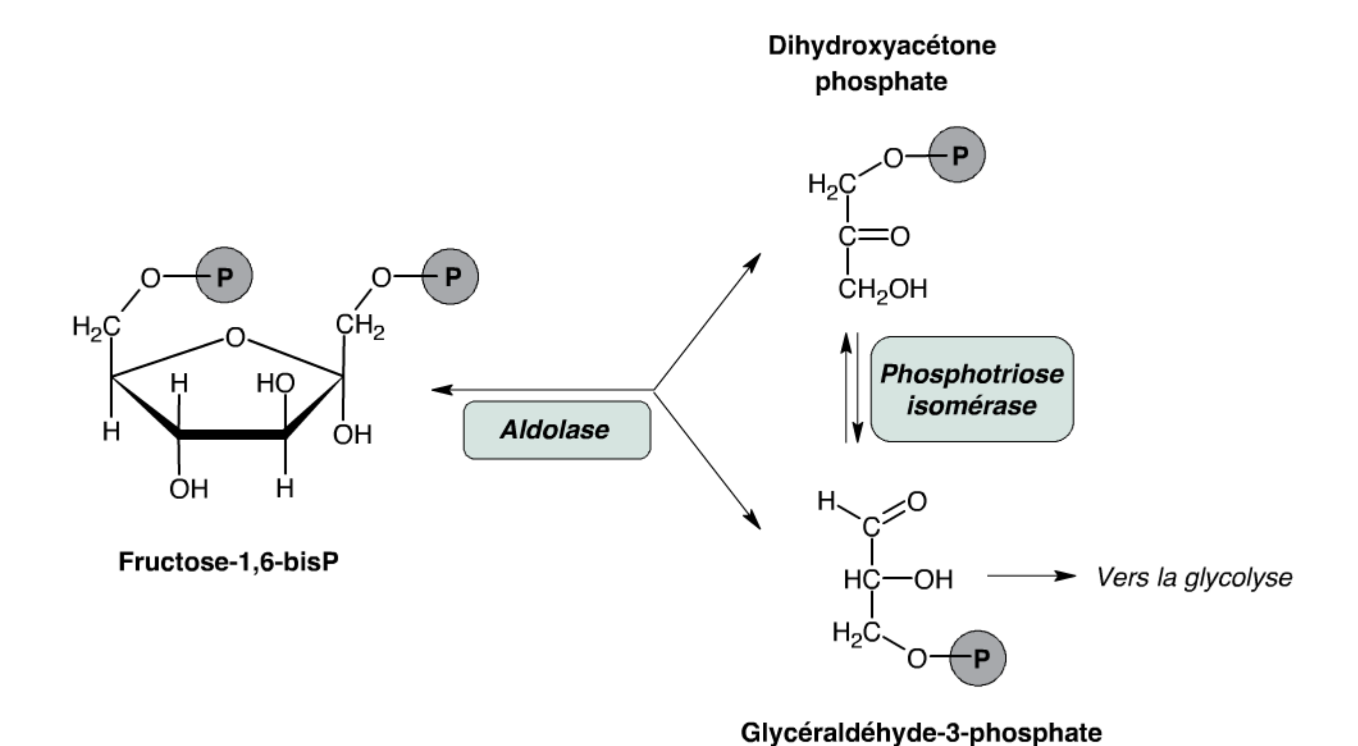


Figure 29.3 Formation des trioses phosphate.

Le glycéraldéhyde-3-phosphate va subir une phosphorylation pour former le **1,3-bisphosphoglycérate** (Fig. 29.4) Il s'agit d'une étape cruciale de la glycolyse car nous allons former une molécule riche en énergie par la formation d'une liaison acyl-phosphate. Cette étape est catalysée par la **glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase** utilisant le NAD^+ comme coenzyme.

Il s'agit d'une enzyme à structure quaternaire puisque formée de quatre sous-unités identiques, contenant des résidus de cystéine dans le site actif impliqués dans le mécanisme d'action de la catalyse. Grâce au groupement thiol SH de ses résidus de cystéine, l'enzyme crée une liaison de covalence avec le substrat. Elle va alors le transformer en 1,3-bisphophoglycérate, ce qui va rompre la liaison de covalence avec l'enzyme, et ainsi libérer le produit formé (Fig. 29.5).

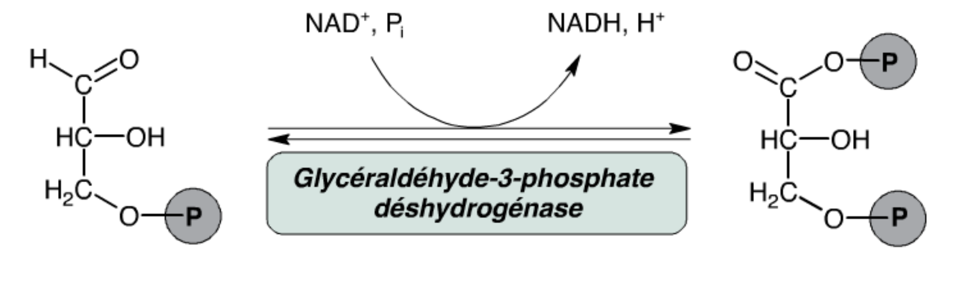


Figure 29.4 Bilan de l'action de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.

Glycéraldéhyde-3-phosphate

Enzyme –SH NAD+

Enzyme –S–C(HO)(H)–CH(OH)–CH_2–O–P NAD+

1,3-bisphosphoglycérate

Enzyme –S~C(O)–CH(OH)–CH_2–O–P NAD+

NADH, H+ NAD+

Enzyme –S~C(O)–CH(OH)–CH_2–O–P NADH, H+

Figure 29.5 Mode d'action de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase.

Les liaisons en zigzag représentent les liaisons énergétiques dans les molécules. On constate qu'en créant le 1,3-bisphosphoglycérate, on a transféré dans la molécule une liaison riche en énergie.

La molécule de 1,3-bisphophoglycérate ayant été formée, il est maintenant possible de transférer l'un des groupes phosphates sur de l'ADP pour former la première molécule d'ATP et le **3-phosphoglycérate**. Cette réaction est catalysée par une kinase, la **phosphoglycérate kinase** (Fig. 29.6).

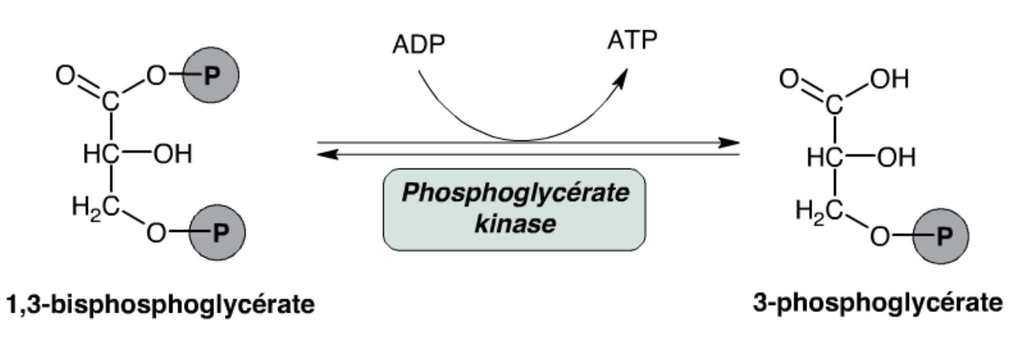
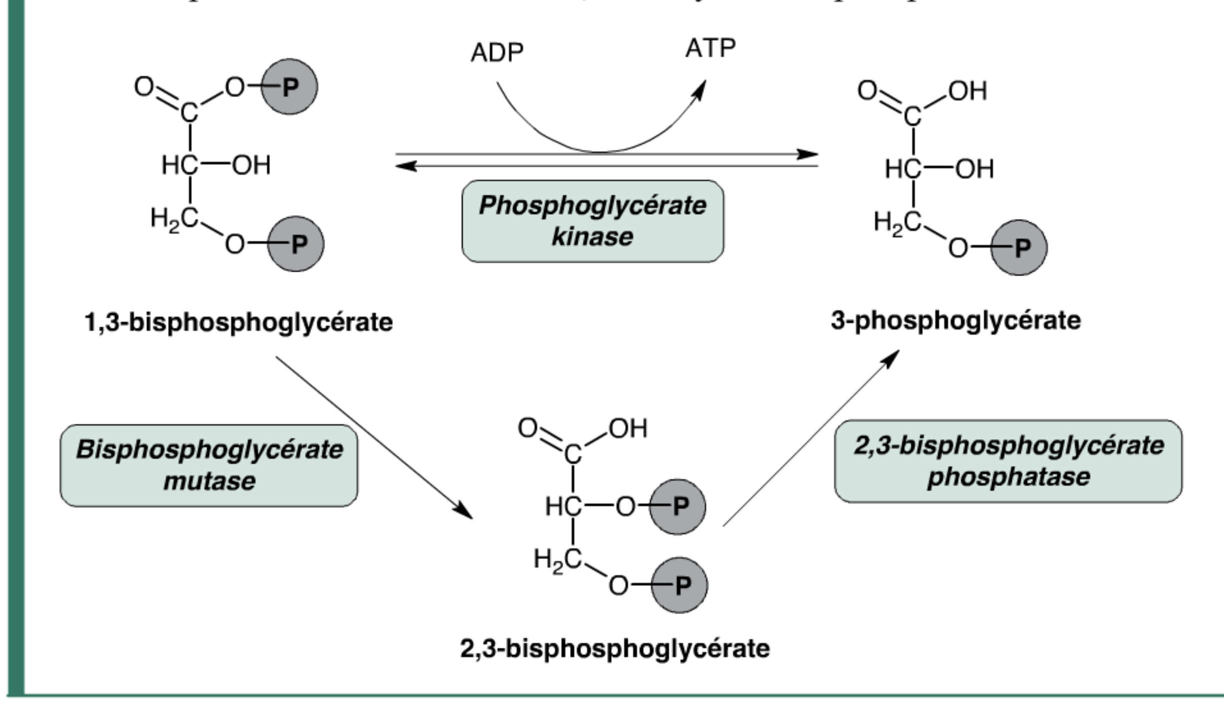


Figure 29.6 Formation de la première molécule d'ATP.

Le globule rouge

Dans le globule rouge, cette transformation du 1,3-bisphosphoglycérate en 3-phosphoglycérate est « shuntée » par la production du 2,3-bisphophoglycérate (2,3 BPG). Cette molécule est indispensable au fonctionnement de l'hémoglobine en facilitant la libération de l'oxygène dans les tissus périphériques (cf. Chap. 21, Hémo-protéines).

Le 2,3 BPG peut ensuite être convertie en 3-phosphoglycérate. L'énergie est alors dissipée sous forme de chaleur, et il n'y a donc plus production d'ATP.



Le 3-phosphoglycérate est alors isomérisé en **2-phosphoglycérate** sous l'action de la **phosphoglycérate mutase** (Fig. 29.7).

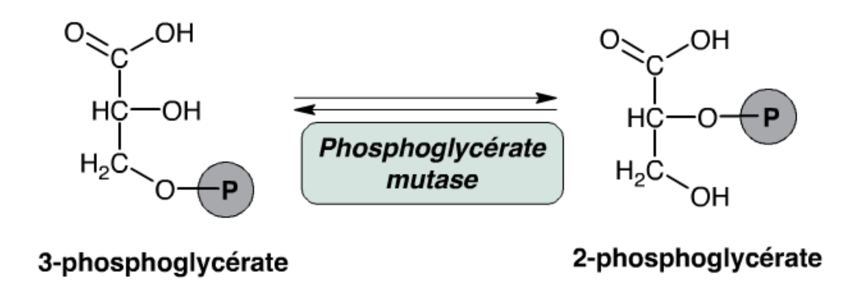


Figure 29.7 Isomérisation du 3-phosphoglycérate en 2-phosphoglycérate.

Le 2-phosphoglycérate va ensuite subir une déshydratation pour former le **phosphoénolpyruvate**, seconde molécule énergétique après le 1,3-bisphosphoglycérate. Cette réaction est catalysée par l'**énolase** (Fig. 29.8).

Remarque

L'énolase est une enzyme inhibée par le **fluorure**. Cette propriété est utilisée avant la mesure de la glycémie d'un patient pour bloquer temporairement la glycolyse.

H2O
O=C–OH, HC–O–P, H2C–OH
Énolase
O=C–OH, C–O–P, =CH2

2-phosphoglycérate → Phosphoénolpyruvate

Figure 29.8 Déshydratation du 2-phosphoglycérate.

Nous arrivons à la dernière étape de la glycolyse anaérobie, qui consiste en l'utilisation du phosphoénolpyruvate pour former le **pyruvate** (forme céto) et une seconde molécule d'**ATP** (Fig. 29.9)**.** Cette étape, irréversible dans les conditions physiologiques, est catalysée par la **pyruvate kinase** (enzyme constituée de quatre sous-unités).

ADP ATP
Pyruvate kinase

Phosphoénolpyruvate → Pyruvate

Figure 29.9 Formation de la seconde molécule d'ATP et du pyruvate.

Bilan énergétique de la glycolyse

Lors de la transformation du glucose en glucose-6-phosphate, puis lors de la transformation du fructose-6-phosphate en fructose-1,6-bisphosphate, nous avons utilisé deux molécules d'ATP.

Nous avons vu que dans la suite de la glycolyse, il se formait deux molécules d'ATP par molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate. Or une seule molécule de fructose-1,6-bisphosphate libère deux molécules de glycéraldéhyde-3-phosphate.

Le bilan énergétique global est donc de deux molécules d'ATP consommées pour quatre molécules produites, soit un total de deux molécules d'ATP produites par molécules de glucose.

Nous notons qu'en plus de ces deux molécules d'ATP produites, il s'est formé deux molécules de NADH, H^+. La cellule va devoir réoxyder ces deux molécules, et dispose pour cela de deux voies métaboliques, qui correspondent aux deux voies d'utilisation du pyruvate formé.

3.2. Utilisation du pyruvate

Voie anaérobie

En absence de dioxygène, le pyruvate subira des réactions dites de fermentations, dont les principales sont la **fermentation lactique** et la **fermentation alcoolique**.

La **fermentation lactique** se produit dans les muscles en fonctionnement intenses, et donc en défaut de dioxygène. Le **lactate** ainsi formé s'accumule au niveau des muscles et peut ainsi déclencher des crampes musculaires douloureuses.

Cette réaction est catalysée par la **lactate déshydrogénase** (LDH) qui utilise le NADH comme coenzyme (Fig. 29.10). Cette réaction va donc permettre au NADH,H^+ de transmettre ses hydrogènes au pyruvate, et donc de repasser sous forme NAD^+.

Nous pouvons noter que les globules rouges étant dépourvus de mitochondries, ils ne peuvent effectuer que la voie anaérobie et donc produire du lactate.

Figure 29.10 Régénération du NADH lors de la fermentation lactique.

La **fermentation alcoolique** est réalisée par certains microorganismes comme les levures, capables de transformer le pyruvate en dioxyde de carbone et en éthanol. Cette réaction est connue depuis des millénaires et permet la fabrication des boissons à base d'alcool.

Le pyruvate est d'abord décarboxylé en acétal avec production de dioxyde de carbone, puis l'acétal est réduit en éthanol. Cette deuxième étape permet la régénération du NADH.

Quoi qu'il en soit, nous constatons que cette utilisation suivant une voie anaérobie du pyruvate ne produit pas de nouvelles molécules d'ATP. Nous comprenons donc que cette voie entièrement anaérobie de la dégradation du glucose est peu intéressante d'un point de vue énergétique puisque son bilan est seulement de deux molécules d'ATP produites.

Voie aérobie

Ce sont maintenant les chaînes respiratoires de la mitochondrie qui vont pouvoir régénérer le NADH. Le pyruvate rentre alors dans le **cycle de Krebs** et sera dégradé en dioxyde de carbone avec production de 15 molécules d'ATP par molécule de pyruvate, soit un bilan de 30 molécules d'ATP produites par molécule de glucose.

Pour pouvoir entrer dans ce cycle de Krebs, le pyruvate doit subir une décarboxylation oxydative qui le transforme en acétyl-CoA. Une suite de réactions est nécessaire catalysées par un complexe enzymatique, la **pyruvate déshydrogénase** (Fig. 29.11).

On compte plus de 90 sous-unités dans ce complexe accroché à la face interne de la mitochondrie, réalisant trois réactions enzymatiques successives : décarboxylation, transacétylation et déshydrogénation.

CoA
NAD$^+$ NADH, H$^+$
Pyruvate déshydrogénase
Pyruvate
AcétylCoA
CO_2

Figure 29.11 Formation de l'acétylCoA à partir du pyruvate.

3.3. Régulation de la glycolyse

Dans l'ensemble de la glycolyse, nous avons vu que seules trois étapes sont irréversibles : la formation du glucose-6-phosphate, la formation du fructose-1,6-bisphosphate et la formation du pyruvate. Les trois enzymes catalysant ces réactions sont donc soumises à régulation.

Une autre régulation consiste pour la cellule à réaliser soit la glycolyse aérobie dans la mitochondrie, soit la glycolyse anaérobie dans le cytosol. C'est bien évidemment la disponibilité en dioxygène qui va orienter vers une voie ou une autre. Normalement, la quantité en dioxygène est toujours suffisante, sauf en cas de ralentissement de la respiration ou du rythme cardiaque. C'est donc la glycolyse aérobie qui l'emporte, ce qui correspond à un meilleur rendement en ATP. La glycolyse anaérobie est donc ralentie, phénomène connu sous le nom d'**effet Pasteur**.

Comme nous l'avons vu, la glycolyse a pour but la formation d'énergie, donc d'ATP à partir du glucose. Il est donc logique que cette voie métabolique soit sous le contrôle de l'ATP. En particulier, l'ATP va être un inhibiteur allostérique de la **phosphofructokinase-1** (PFK 1), alors que l'AMP sera un activateur allostérique de cette même enzyme. Souvenons nous que cette enzyme contrôle l'étape d'engagement de la glycolyse et qu'elle correspond à l'étape cinétiquement limitante

En résumé, lorsque la cellule aura un niveau énergétique élevé, l'ATP va bloquer la glycolyse. Nous pouvons voir ce contrôle comme une rétro inhibition, puisque l'ATP est le produit final de la glycolyse par le cycle de Krebs.

Il existe beaucoup d'autres régulations de la glycolyse, notamment par les molécules produites durant cette voie métabolique. La figure 29.12 schématise une partie de ces régulations et résume ainsi toute la glycolyse que nous venons d'étudier.

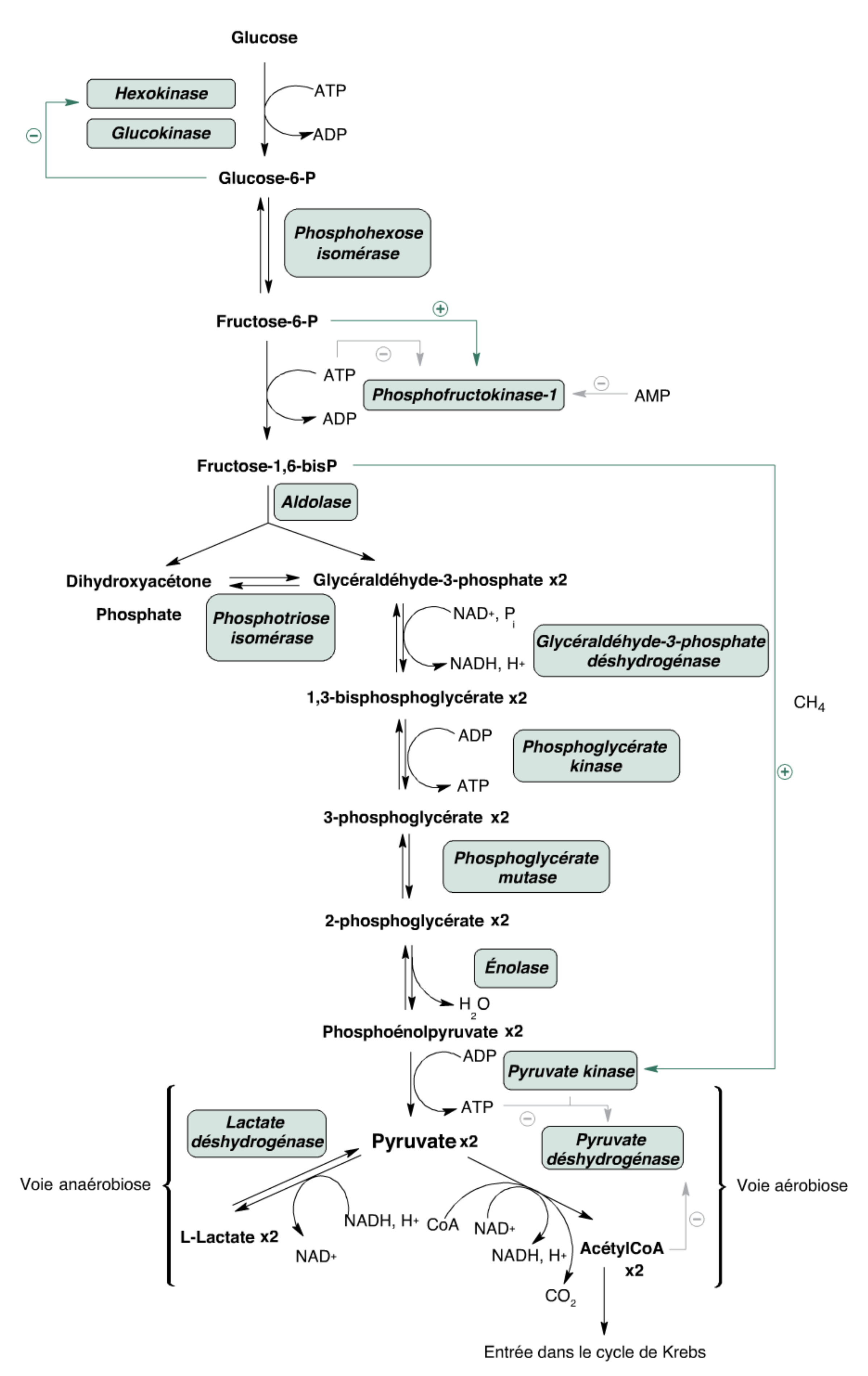


Figure 29.12 Schéma de la glycolyse et principales voies de régulation.

Synthèse

Je sais définir
- Glycolyse
- Fermentations alcooliques et lactiques
- Phases aérobie et anaérobie

Je connais
- L'absorption intestinale des sucres
- Les principales étapes de la glycolyse
- Les intermédiaires principaux, comme le pyruvate et l'acétyl-CoA
- Les voies de régulation de la glycolyse

Je sais
- Distinguer la phase aérobie de la phase aérobie et expliquer leurs différences
- Faire le bilan énergétique de la glycolyse

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La transformation du glucose en pyruvate est une réaction commune à la plupart des espèces vivantes.
❒ **b.** La glycolyse est purement aérobie.
❒ **c.** Le but de la glycolyse est la formation de deux pyruvates et de deux molécules d'ATP.
❒ **d.** La glycolyse fait intervenir de très nombreux composés phosphorylés.
❒ **e.** Les composés phosphorylés sont piégés dans le cytoplasme et ne peuvent sortir de la cellule.

2 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La glycolyse se produit en grande partie dans le cytoplasme des cellules.
❒ **b.** Seul le glucose peut alimenter la glycolyse.
❒ **c.** L'étape à carbones de la glycolyse permet une activation des sucres.
❒ **d.** Le glucose est phosphorylé dès son entrée dans la cellule.
❒ **e.** La glucokinase hépatique a une très grande affinité pour le glucose.

3 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Les glucokinases catalysent l'étape d'engagement de la glycolyse
❒ **b.** Les étapes à 6 carbones consomment de l'ATP.
❒ **c.** La phosphofructokinase-1 est l'enzyme clef de la glycolyse.
❒ **d.** Comme son nom l'indique, l'aldolase ne permet la formation que d'aldose.
❒ **e.** Les trois étapes transformant le glucose en fructose-1,6-bisphosphate sont irréversibles.

4 Parmi les propositions suivantes concernant la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Cette réaction permet la formation d'une liaison riche en énergie.
❒ **b.** Elle nécessite la consommation d'une molécule d'ATP.
❒ **c.** L'enzyme intervient par la fonction thiol d'un résidu de cystéine
❒ **d.** Il s'agit dune réaction d'oxydation.
❒ **e.** Le coenzyme est une molécule de NAD^+.

5 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La formation du pyruvate à partir du glycéraldéhyde-3-phosphate produit 2 molécules d'ATP.
❒ **b.** Le pyruvate est un carrefour métabolique permettant d'orienter vers la voie aérobie ou anaérobie.
❒ **c.** La voie anaérobie produit du lactate et de l'ATP.
❒ **d.** La production de lactate permet de régénérer le NAD^+.
❒ **e.** Les levures produisent du lactate et du dioxyde de carbone à partir du pyruvate.

6 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La voie aérobie passe par la formation d'acétyl-CoA.
❒ **b.** La formation de l'acétyl-CoA peut être vue en partie comme une décarboxylation du pyruvate.
❒ **c.** La formation du pyruvate est réversible, ce qui permet à la cellule de pouvoir resynthétiser du glucose.
❒ **d.** Dans la voie aérobie, ce sont les chaînes de respiration mitochondriales qui permettront la régénération du NAD^+.
❒ **e.** La voie aérobie permet une moindre synthèse d'ATP que la voie anaérobie.

7 Parmi les propositions suivantes concernant la régulation de la glycolyse, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La principale régulation fait intervenir la quantité de glucose et les besoins énergétiques de la cellule.
❒ **b.** Les trois réactions irréversibles de la glycolyse sont soumises à régulation.
❒ **c.** La phosphofructokinase est l'enzyme la plus soumise à des régulations.
❒ **d.** Le citrate produit dans le cycle de Krebs, contrôle l'étape d'engagement de la glycolyse.
❒ **e.** L'hexokinase est contrôlée par le niveau énergétique de la cellule.

8 Parmi les molécules suivantes de la glycolyse, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) produite(s) en même temps qu'une molécule d'ATP.

❒ **a.** Glucose-6-phosphate.
❒ **b.** Fructose-1,6-bisphosphate.
❒ **c.** Glycéraldéhyde-3-phosphate.

❐ **d.** 3-phosphoglycérate.
❐ **e.** Pyruvate.

9 Parmi les propositions suivantes concernant les réactions catalysées par la pyruvate déshydrogénase, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** C'est un complexe multi-enzymatique constitué d'au moins trois enzymes différentes.
❐ **b.** L'enzyme est mitochondriale.
❐ **c.** Elle utilise le NAD^+ comme coenzyme.
❐ **d.** La réaction est thermodynamiquement réversible.
❐ **e.** Le produit de son action est le pyruvate.

10 Parmi les propositions suivantes, relevez la (ou les) propositions exacte(s).

❐ **a.** Les étapes impliquées dans la transformation du glycéraldéhyde-3-P en phosphoénolpyruvate sont toutes réversibles.
❐ **b.** Le fructose 2,6-bisphosphate est un inhibiteur allostérique de la phosphofructokinase de type 1.
❐ **c.** Le transporteur GLUT 2 n'est présent que sur les hépatocytes.
❐ **d.** L'ATP est un régulateur allostérique à la fois de la pyruvate kinase et de la phosphofructokinase 1.
❐ **e.** Les protéines de la famille GLUT permettent l'entrée du glucose et la sortie du glucose-6-Phosphate.

Corrigés

1 **Bonne(s) réponse(s) : a., c., d. et e.**

b. Elle peut avoir lieu en anaérobie et en aérobie.

e. Grâce aux charges négatives portées par le groupe phosphate.

2 **Bonne(s) réponse(s) : a., c. et d.**

b. Beaucoup d'autres sucres peuvent alimenter la glycolyse par le phénomène d'interconversion des sucres.

e. Elle ne fonctionne que pour des concentrations élevées en glucose.

3 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et c.**

c. Elle est d'ailleurs soumise à de nombreuses régulations allostériques.

d. Étant réversible, elle permet la formation de fructose-1,6-bisphosphate qui est un cétose.

e. La transformation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate est réversible.

4 **Bonne(s) réponse(s) : a., c., d. et e.**

b. C'est l'oxydation de la molécule qui permet de libérer de l'énergie stockée alors dans la liaison acyl-phosphate.

5 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et d.**

c. Il y a bien production de lactate, mais pas d'ATP.

e. Elles produisent du dioxyde de carbone et de l'éthanol.

6 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et d.**

b. Puisqu'il y a production de dioxyde de carbone.

c. C'est l'une des trois étapes irréversibles de la glycolyse.

e. Elle permettra au contraire une synthèse en plus grand nombre de molécules d'ATP.

7 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et c.**

d. Il est l'un des contrôles de la phosphofructokinase.

e. Son contrôle se fait par le taux de sucre. C'est la pyruvate kinase qui est sous contrôle de l'état énergétique de la cellule.

8 **Bonne(s) réponse(s) : d. et e.**

a. Consommation d'une molécule d'ATP.

b. Consommation d'une molécule d'ATP.

9 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et c.**

d. La réaction est irréversible.

e. Le pyruvate est le réactif, le produit étant l'acétyl-CoA.

10 **Bonne(s) réponses(s) : a. et d.**

b. L'inhibiteur allostérique de la phosphofructokinase de type 1 est le fructose 1,6-bisphosphate.

c. Il est principalement présent au niveau intestinal.

d. Dans les deux cas, c'est un inhibiteur allostérique.

e. Le glucose phosphorylé ne peut sortir de la cellule.

Néoglucogenèse

30

Plan

1. Formation du glucose à partir du pyruvate
2. Substrats de la néoglucogenèse

Synthèse

QCM

Corrigés

Objectifs

- Comprendre les différentes voies de production de glucose dans l'organisme
- Connaître les substrats permettant la synthèse du glucose

Nous allons aborder les différentes voies métaboliques qui permettent d'obtenir du glucose à partir de molécules non glucidiques. Ces voies sont primordiales car elles permettent à l'organisme de se fournir en glucose même lorsque les glucides alimentaires font défauts. Nous savons en effet que le glucose est indispensable comme fournisseur d'énergie, et notamment qu'il est indispensable au cerveau.

1. Formation du glucose à partir du pyruvate

Nous pourrions penser que cette voie de synthèse n'est que l'inverse de la glycolyse, puisqu'elle transforme le pyruvate en glucose. Or il ne peut s'agir d'une simple inversion de la glycolyse, puisque nous avons montré que trois réactions sont irréversibles car libérant une trop grande quantité d'énergie : entre le pyruvate et le phophoénolpyruvate, entre le fructose-1,6-bisphosphate et le fructose-6-phosphate, et enfin entre le glucose-6-phosphate et le glucose.

Il faut donc des enzymes spécifiques qui catalyseront les réactions inverses de celles de la glycolyse. Les autres réactions étant réversibles, ce sont les mêmes enzymes que celles de la glycolyse qui sont impliquées.

1.1 Pyruvate en phosphoénolpyruvate

Cette réaction se déroule en deux étapes distinctes : la **pyruvate carboxylase** transforme le pyruvate en **oxaloacétate**, puis la **phosphoénolpyruvate carboxykinase** transforme cet oxaloacétate en **phosphoénolpyruvate**. Dans cette deuxième étape, le GTP sert de donneur de phosphate.

La pyruvate carboxylase étant une enzyme mitochondriale, il faut que le pyruvate pénètre à l'intérieur de la mitochondrie pour être transformé en oxaloacétate. Mais chez certaines espèces, la phosphoénolpyruvate carboxykinase est soit mitochondriale, soit cytoplasmique. Dans ce cas, l'oxaloacétate est transformé en malate qui sort de la mitochondrie pour ensuite devenir du phosphoénolpyruvate. Le reste des étapes se fait dans le cytoplasme (Fig. 30.1).

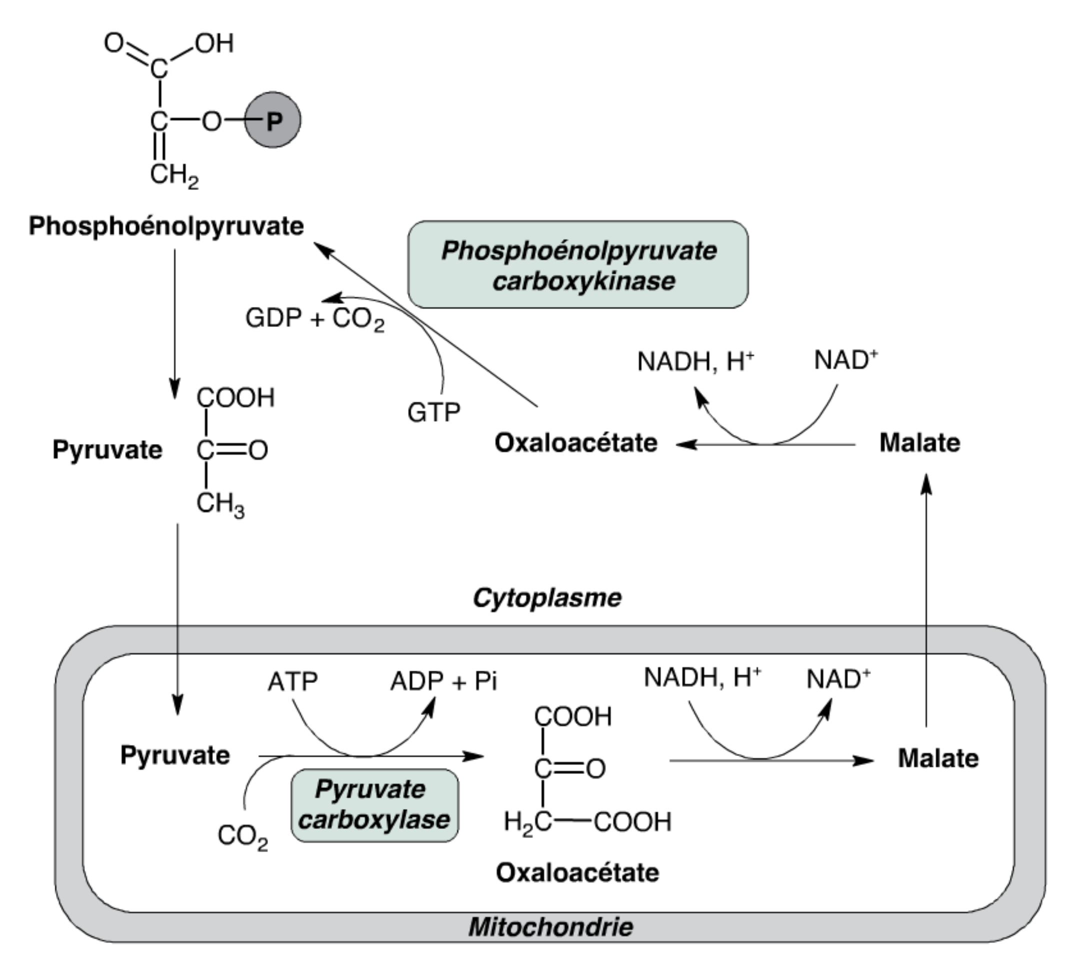


Figure 30.1 Passage du pyruvate au phosphoénolpyruvate.

1.2. Fructose-1,6-bisphosphate en fructose-6-phosphate

Cette réaction est catalysée par la **fructose-1,6-bisphosphatase**, enzyme allostérique soumise à régulation. Comme nous le verrons, le glucose-6-phosphate permet la synthèse du glycogène, molécule de stockage des sucres chez l'Homme. Ainsi, la fructose-1,6-bisphosphatase est une enzyme clef dans la production du glycogène, et sa présence dans un tissu permet de connaître sa possibilité de synthèse. Cette réaction a lieu là encore dans le cytoplasme (Fig. 30.2).

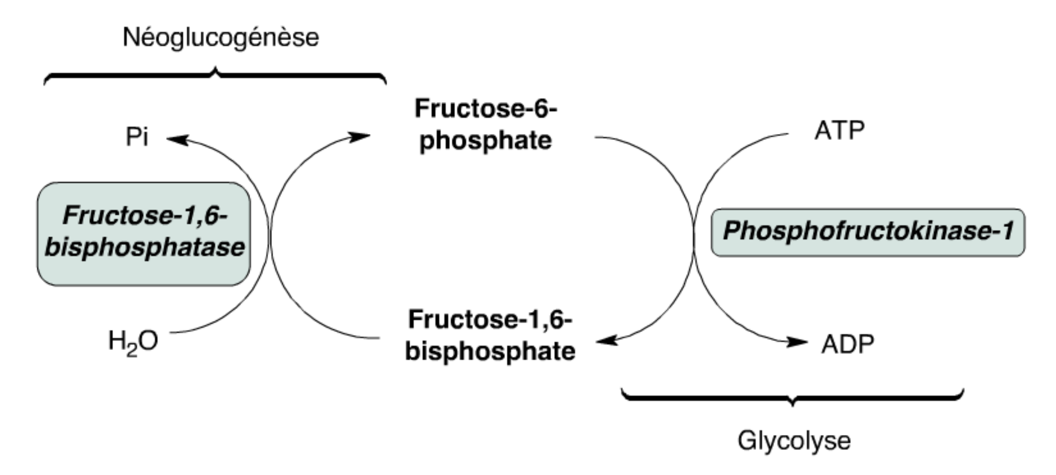


Figure 30.2 Glycolyse et néoglucogenèse autour du fructose.

1.3. Glucose-6-phosphate en glucose

Cette étape est catalysée par la glucose-6-phosphatase, enzyme essentiellement hépatique, permettant à cet organe de fournir du glucose dans la circulation sanguine. Cette enzyme étant localisée dans le réticulum endoplasmique, il faut que le glucose-6-phosphate pénètre dans ce dernier grace à un transporteur. Le glucose formé ressortira alors du réticulum endoplasmique pour rejoindre la circulation sanguine grâce au système GLUT 2 (Fig. 30.3).

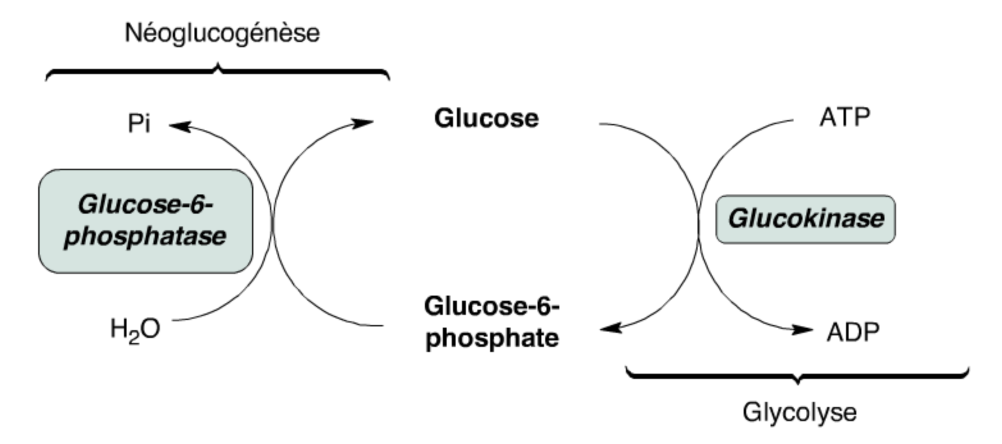


Figure 30.3 Glycolyse et néoglucogenèse autour du glucose.

2. Substrats de la néoglucogenèse

Comme nous venons de le voir, la synthèse du glucose se fait à partir de pyruvate. Mais les origines de ce pyruvate peuvent être multiples. On considère cependant qu'il y a deux sources à ce pyruvate : l'**alanine** (issue de la dégradation des protéines) et le **lactate** (produit par le muscle en fonctionnement anaérobie).

Une troisième molécule peut servir à fabriquer du glucose, le **glycérol** (provenant de la lipolyse des triglycérides du tissu adipeux), mais qui rejoint la néoglucogenèse au niveau des trioses phosphates.

Il ne faudrait pas oublier que l'autre intérêt de la néoglucogenèse est de débarrasser l'organisme de toutes ces substances métaboliques, notamment pour le lactate et le glycérol.

2.1 L'alanine

La relation entre l'alanine et le glucose est connue sous le nom de cycle glucosealanine. Le glucose produit par le foie arrive au muscle qui le dégrade en pyruvate, qui est à son tour aminé en alanine. L'alanine sort du muscle pour retourner au foie, qui la désamine pour former du pyruvate qui peut redonner du glucose…

La désamination de l'alanine en pyruvate est catalysée par l'**alanine aminotransférase** (Fig. 30.4).

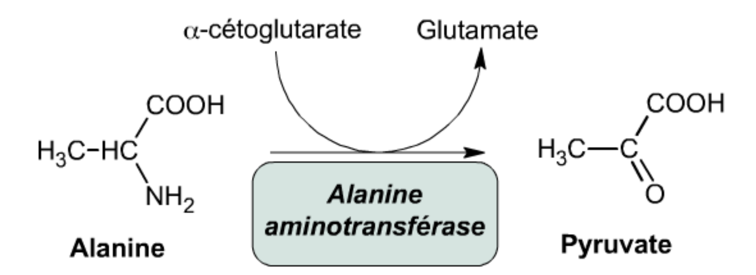


Figure 30.4 Transformation de l'alanine en pyruvate.

2.2. Le lactate

Ce lactate est le produit de la glycolyse anaérobie dans les muscles et les globules rouges. Passant dans la circulation sanguine, il retourne au foie où il pourra redonner du glucose. Ce cycle porte le nom de cycle de l'acide lactique ou **cycle de Cori**.

Pour que le lactate puisse permettre la synthèse de glucose, ce dernier est transformé en pyruvate par la **lactate déshydrogénase**, enzyme qui catalyse également la réaction inverse réversible (Fig. 30.5).

Figure 30.5 Transformation réversible du pyruvate en lactate.

2.3. Le glycérol

Contrairement aux deux molécules que nous venons de voir, le glycérol « intègre » la néoglucogenèse au niveau des trioses phosphates. Il est tout d'abord transformé en glycérol-3-phosphate par la **glycérol kinase** utilisant de l'ATP, puis en **dihydroxyacétone phosphate** par la **glycérol-3-phosphate déshydrogénase** utilisant le NAD^+ comme coenzyme (Fig. 30.6).

Deux molécules de dihydroxyacétone phosphate permettront donc de synthétiser une molécule de fructose-1,6-bisphosphate, molécule qui rentre dans la néoglucogenèse.

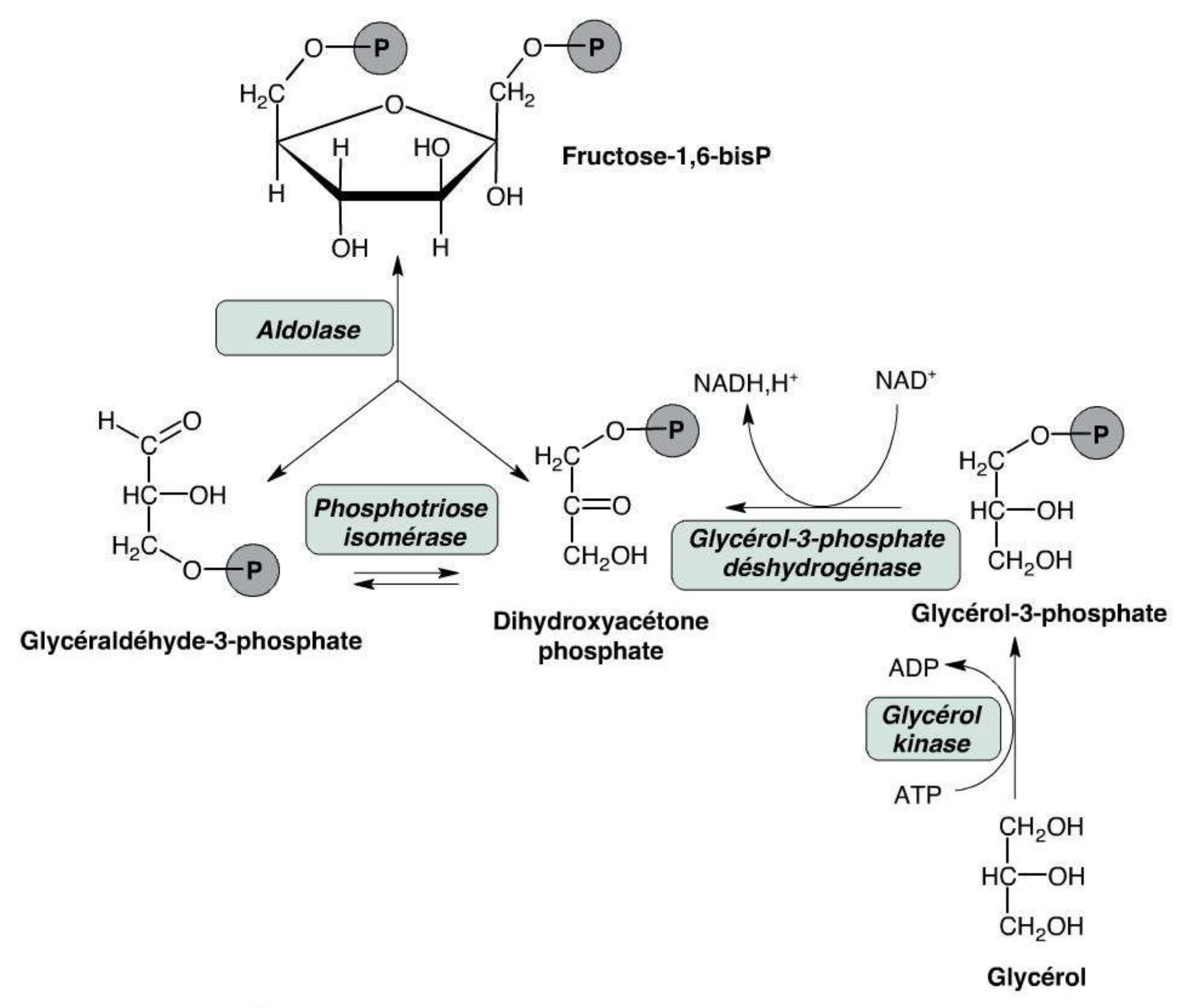


Figure 30.6 Obtention du fructose-1,6-bisphoshate à partir du glycérol.

Synthèse

Je sais définir
- Néoglucogenèse

Je connais
- L'intérêt de le néoglucogenèse
- Les trois réactions irréversibles de la glycolyse
- Le rôle important du pyruvate
- Quelques sources de pyruvate dans les voies métaboliques

Je sais
- Indiquer sur la glycolyse quelles sont les étapes réversibles et irréversibles
- Lier la formation du pyryvate à d'autres voies métaboliques

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Le foie joue un rôle majeur dans le maintien de la glycémie.
❒ **b.** La néoglucogenèse n'est que l'inverse de la glycolyse.
❒ **c.** Son but est de former du glucose à partir de pyruvate.
❒ **d.** La néoglucogenèse nécessite de l'ATP et du NADH.
❒ **e.** La néoglucogenèse explique que le cerveau a toujours un apport en glucose même lorsque ce dernier est absent de la ration alimentaire.

2 Parmi les propositions suivantes concernant la transformation du pyruvate en phosphoénolpyruvate, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Cette réaction consomme de l'ATP.
❒ **b.** Cette réaction consomme du GTP.
❒ **c.** Elle se déroule en deux étapes distinctes.
❒ **d.** La pyruvate carboxylase est une enzyme cytoplasmique.
❒ **e.** Le bilan correspond à la consommation de deux molécules de dioxyde de carbone.

3 Parmi les propositions suivantes concernant la fructose-1,6-bisphosphatase, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Elle libère une molécule de phosphate inorganique.
❒ **b.** C'est une enzyme allostérique soumise à régulation.
❒ **c.** Elle catalyse une réaction de déphosphorylation.
❒ **d.** Elle permet la formation de glucose-6-phosphate.
❒ **e.** C'est une enzyme cytoplasmique.

4 Parmi les propositions suivantes concernant la glucose-6-phosphatase, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** C'est une enzyme cytoplasmique.
❒ **b.** Elle est présente essentiellement au niveau hépatique.
❒ **c.** Elle catalyse la dernière étape de la néoglucogenèse.
❒ **d.** Le glucose formé nécessite un transporteur spécifique pour sortir de la cellule.
❒ **e.** C'est une enzyme essentielle pour la régulation de la glycémie.

5 Parmi les propositions suivantes, relevez la (ou les) propositions exacte(s).

❒ **a.** Les étapes réversibles de la glycolyse sont utilisées par la néoglucogénèse.
❒ **b.** La néoglucogénèse est localisée en totalité dans le cytosol.
❒ **c.** Le glycérol peut participer à la néoglucogénèse après transformation en dihydroxyacétonephosphate.
❒ **d.** La transformation de l'alanine en pyruvate est une décarboxylation.
❒ **e.** Le lactate substrat de la néoglucogénèse est le produit de la glycolyse anaérobie musculaire.

Corrigés

1 **Bonne(s) réponse(s) : a., c., d. et e.**

a. Il peut capter le glucose et le stocker sous forme de glycogène, ou au contraire le libérer si nécessaire.

b. De par la présence de trois réactions irréversibles, il ne peut s'agir d'une simple inversion de la glycolyse.

2 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et c.**

a. La deuxième étape consomme du GTP.

b. La première étape consomme de l'ATP.

d. Elle se trouve dans la mitochondrie.

e. La première étape consomme une molécule de dioxyde de carbone, mais la seconde en produit une.

3 **Bonne(s) réponse(s) : a., b., c. et e.**

d. Elle forme du fructose-6-phosphate.

4 **Bonne(s) réponse(s) : b., c., d. et e.**

a. Elle est localisée dans le réticulum endoplasmique.

c. Puisqu'elle permet la production de glucose.

d. Le transporteur GLUT2.

5 **Bonne(s) réponses(s) : a., c. et e.**

b. Une partie se déroule dans la mitochondrie et le réticulum endoplasmique.

c. C'est une désamination.

31 Métabolisme du glycogène

Plan

Objectifs

- Comprendre les deux voies principales du métabolisme du glycogène : glycogénogenèse et glycogénolyse
- Connaître les mécanismes de régulation de ces deux voies et les lier à ceux de la glycolyse

Le glucose, issu de l'alimentation, peut avoir deux orientations : être dégradé par les voies métaboliques telles que la glycolyse, ou être dirigé vers le foie ou le muscle pour une mise en réserve sous forme de **glycogène**.

Le stock de glycogène du foie est relativement faible, puisqu'il n'est que de 1 000 à 2 000 kcal (soit les besoins moyens en énergie d'une journée à jeun). Il faut donc que l'organisme renouvelle ce stock rapidement et constamment.

Le stock de glycogène des muscles est plus important (grâce à la masse de muscles) mais n'est utilisé qu'en cas d'effort musculaire intense et prolongé.

1. Glycogénogenèse

La synthèse du glycogène (ou glycogénogenèse) nécessite du **glucose-1-phosphate**. Ce dernier peut être obtenu par isomérisation à partir du glucose-6-phosphate grâce à une **phosphoglucomutase** (Fig. 31.1).

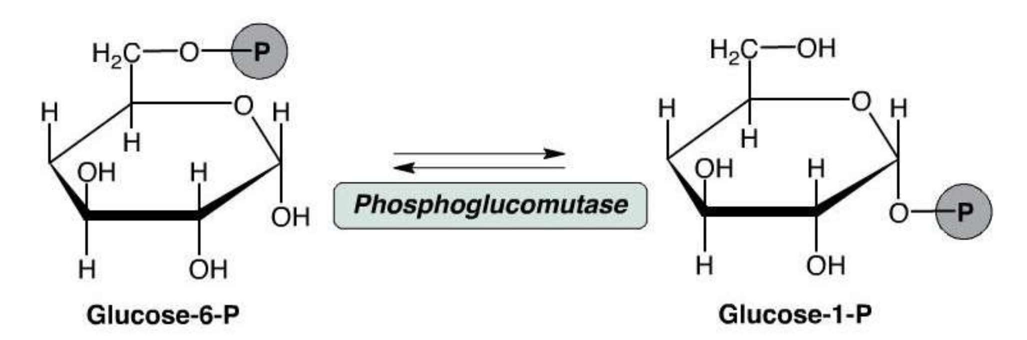


Figure 31.1 Isomérisation du glucose-1-phosphate en glucose-6-phosphate.

Il faut ensuite que ce glucose-1-phosphate soit activé en **UDP-glucose** grâce à une **UDP-glucose pyrophosphorylase** qui utilise l'UTP (Fig. 31.2).

Figure 31.2 Activation du glucose-1-phosphate en UDP-glucose.

L'UDP-glucose va ensuite permettre le transfert du glucose sur une extrémité non réductrice d'une chaîne de glycogène, qui joue donc le rôle d'amorce. Cette réaction est catalysée par la **glycogène synthase** qui catalyse la création de liaison α 1-4.

Les amorces de glycogène sont créées à partir d'une protéine, la **glycogénine**, qui possède la propriété de s'autoglucosyler sur un résidu de tyrosine. D'autres molécules de glucose vont alors venir se greffer et ainsi former une amorce de glycogène à parti de laquelle la glycogène synthase pourra agir.

Comme nous l'avons déjà vu, le glycogène possède de nombreux points de branchements en α 1-6, et il faudra donc une enzyme spécifique pour permettre la création de ces liaisons : l'**amylo α 1-4, α 1-6 transglucosidase**.

La glycogène synthase est l'enzyme clef de cette glycogénogenèse, et elle est donc soumise à régulation, comme développée dans le chapitre consacré aux enzymes (cf. Chap. 26, La régulation des enzymes). Nous rappellerons simplement ici qu'elle est soumise à une régulation par phosphorylation, la forme déphosphorylée étant la forme active de l'enzyme (Fig. 31.3).

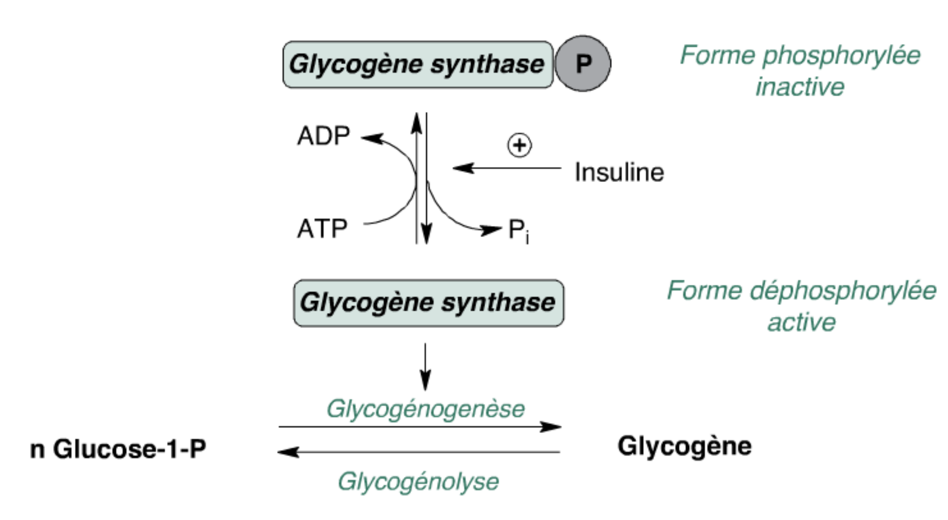


Figure 31.3 Régulation de la glycogène synthase.

La phosphorylation a lieu sous l'action de **protéines kinases** telle la **protéine kinase A** dépendante de l'AMPc, et la déphosphorylation sous l'action d'une **protéine phosphatase de type 1 G**.

2. Glycogénolyse

Tout comme pour la glycolyse et la néoglucogenèse, la dégradation du glycogène n'est pas une simple inversion de sa synthèse. En effet, la dégradation du glycogène se fait à partir des extrémités non réductrices, et libère directement des molécules de **glucose-1-phosphate**. Cette réaction est catalysée par la **glycogène phosphorylase**.

Cette enzyme, tout comme la glycogène synthase, est soumise à une régulation par un système de phosphorylation-déphosphorylation. Mais cette fois, c'est la forme phosphorylée de l'enzyme qui est active et la forme déphosphorylée qui est inactive (Fig. 3.4).

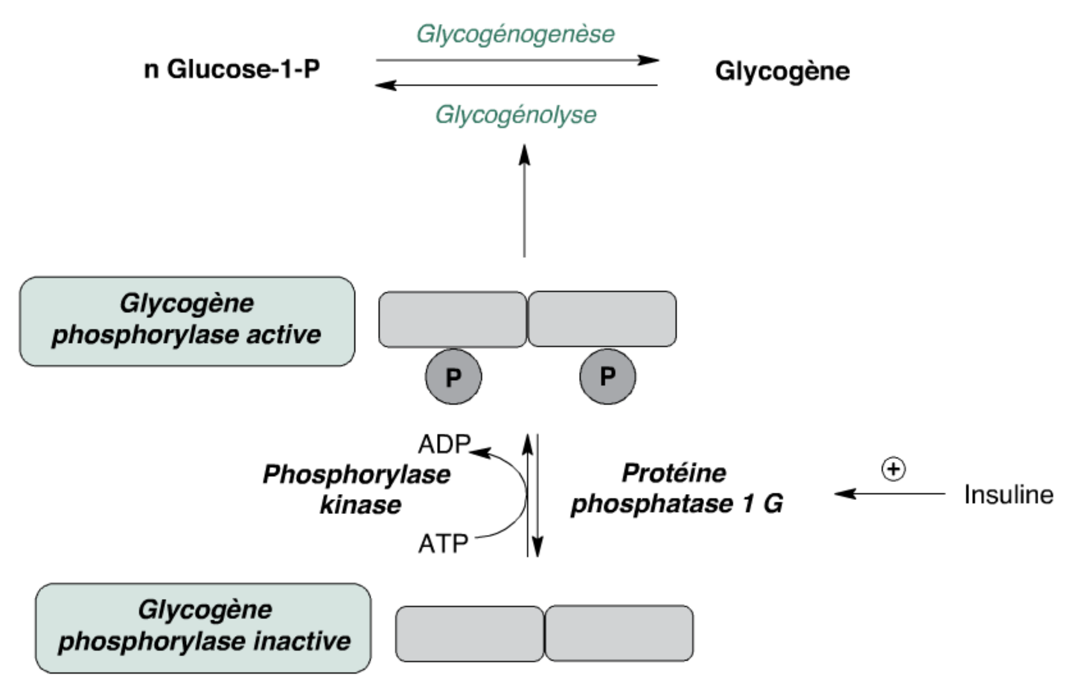


Figure 31.4 Régulation de la glycogénolyse.

Ainsi, par un système de régulation opposé dans ses effets, mais basé sur le même principe, l'activité de ces deux enzymes est réciproque. C'est donc l'équilibre entre ces deux enzymes qui régule le métabolisme du glycogène.

Mais une analyse encore plus fine de l'interdépendance de ces deux enzymes apparaît encore plus clairement lorsque nous étudions la régulation des enzymes elles mêmes régulatrices. Nous observons en effet que ce sont les mêmes enzymes qui régulent l'activité de la glycogénogenèse et de la glycogénolyse (Fig. 31.5). Ainsi, les mêmes enzymes peuvent inhiber une voie métabolique tout en activant l'autre voie.

Lorsque nous observons l'action de l'AMPc sur l'ensemble de ces mécanismes, nous comprenons que ce dernier active la libération de glucose en inhibant la synthèse de glycogène et en stimulant sa dégradation. Cet AMPc étant produit par

action de l'adrénaline (dans le foie et les muscles) ou du glucagon (dans le foie), cela explique l'action fortement hyperglycémiante de cette hormone en cas de stress.

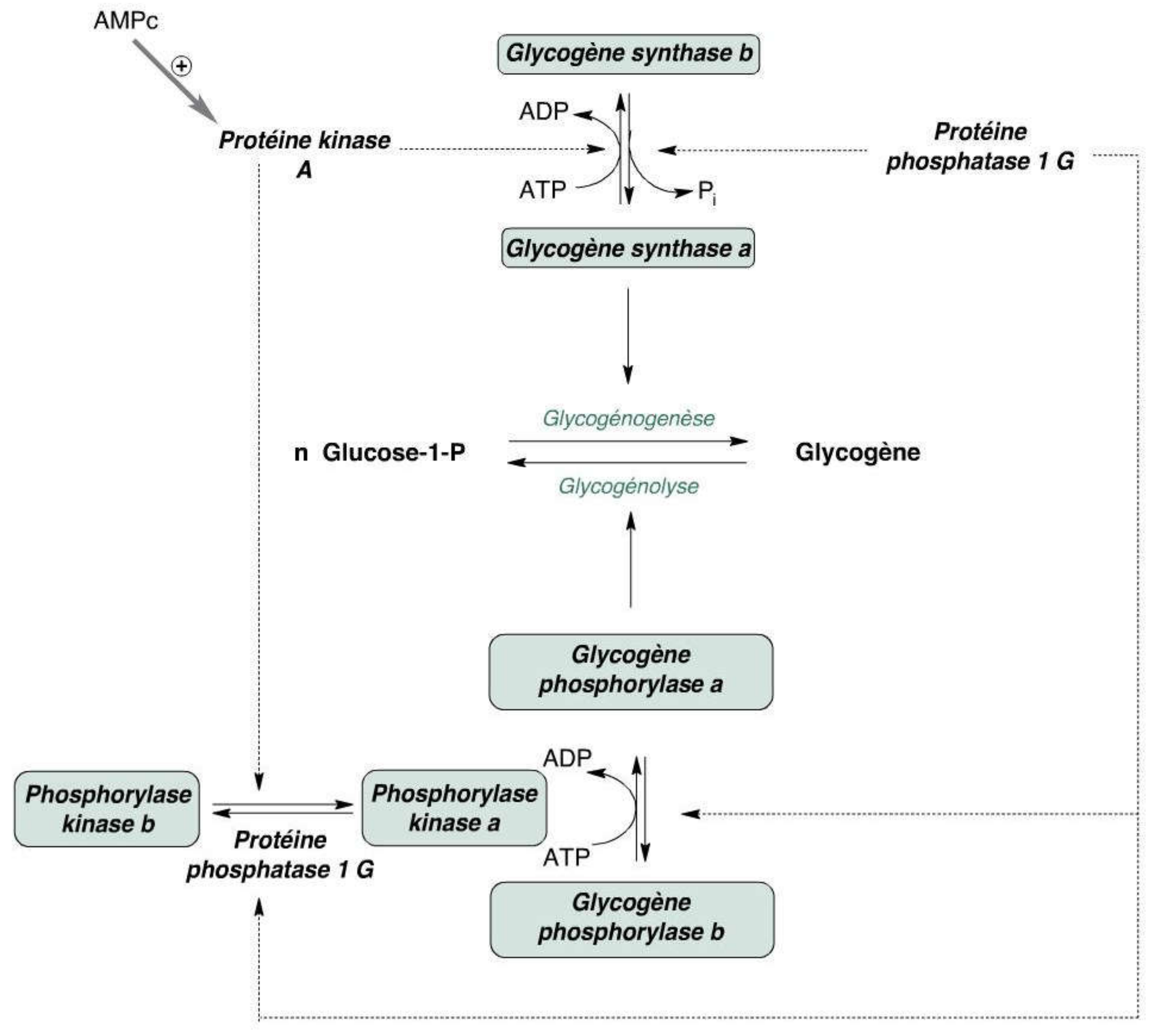


Figure 31.5 Interconnections entre la régulation de l'activité de la glycogène synthase et celle de la glycogène phosphorylase.

Synthèse

Je sais définir
- Glycogénogenèse
- Glycogénolyse

Je connais
- Les modes de régulation de la glycogène synthase et la glycogène phosphorylase
- Les événements qui influent sur la synthèse ou la dégradation du glycogène

Je sais
- Expliquer toutes les voies de régulation du métabolisme du glycogène
- Relier le métabolisme du glycogène à celui du glucose

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** Le glycogène est le polymère de réserve du glucose chez l'homme.
❐ **b.** Son métabolisme met en jeu comme seul organe le foie.
❐ **c.** La libération de glucose à partir du glycogène se fait lors d'un besoin énergétique de l'organisme.
❐ **d.** Le stock de glycogène du foie n'est utilisé que lors d'un effort intense et prolongé.
❐ **e.** La régulation du stock de glycogène par le foie met enjeu l'insuline et le glucagon.

2 Parmi les propositions suivantes concernant la néoglucogenèse, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** Le glucose-6-phosphate est une molécule commune à la glycolyse et à la néoglucogenèse.
❐ **b.** La première étape met en jeu une isomérisation.
❐ **c.** L'hydrolyse de l'UTP est nécessaire à la synthèse de glycogène.
❐ **d.** La forme UDP-glucose est une forme activée du glucose.
❐ **e.** La formation de l'UDP-glucose entraîne le rejet d'un groupe phosphate.

3 Parmi les propositions suivantes concernant la néoglucogenèse, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** La glycogène synthase est l'enzyme clef de la synthèse du glycogène.
❐ **b.** L'incorporation de glucose dans le glycogène s'accompagne de la libération d'UDP.
❐ **c.** La glycogène synthase permet de synthétiser le glycogène ramifié.
❐ **d.** L'enzyme branchant correspond à une activité amylo (α 1-4, α 1-6) transglyco-sylase.
❐ **e.** La glycogénine est nécessaire à la synthèse du glycogène.

4 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** La glycogène synthase est active sous forme phosphorylée.
❐ **b.** L'insuline active la déphosphorylation de la glycogène synthase.
❐ **c.** Le glucagon est hyperglycémiant avec activation de la protéine kinase A.
❐ **d.** La déphosphorylation de la glycogène synthase est due à une protéine phosphatase de type 1.
❐ **e.** L'AMPc est un inhibiteur de la protéine kinase A.

5 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La dégradation du glycogène correspond exactement à l'inverse de sa synthèse.

❒ **b.** La glycogénolyse se produit en de multiples points à l'intérieur de la molécule de glycogène.

❒ **c.** La glycogène phosphorylase catalyse cette réaction.

❒ **d.** La régulation de cette voie métabolique se fait à l'inverse de celle de la glycogénogénèse.

❒ **e.** La forme déphosphorylée de l'enzyme est active.

6 Parmi les propositions suivantes, relevez la (ou les) propositions exacte(s)

❒ **a.** L'enzyme glycogène synthase a comme substrat le glucose-1-phosphate.

❒ **b.** Dans les muscles, l'adrénaline et le glucagon ont les mêmes effets sur la glycogénolyse.

❒ **c.** La glycogène phosphorylase musculaire peut être activée allostériquement par l'ATP.

❒ **d.** Le calcium en se liant à la calmoduline active la phosphorylase kinase.

❒ **e.** Les glycogènes phosphorylases hépatique et musculaire sont différentes.

Corrigés

1 Bonne(s) réponse(s) : a., c. et e.

b. Le métabolisme du glycogène met en jeu le foie et les muscles, soit les deux organes où il est stocké.

d. Cela correspond plutôt au stock de glycogène des muscles.

2 Bonne(s) réponse(s) : a., b., c. et d.

b. Grâce à la phosphoglucomutase.

c. Pour activer le glucose sous forme d'UDP-glucose.

e. Il y a production d'une molécule de pyrophosphate. L'UTP amène un groupe phosphate qui s'ajoute à celui déjà présent dans le glucose-6-phosphate, ce qui nécessite le rejet de deux groupes phosphates.

3 Bonne(s) réponse(s) : a., b., d. et e.

c. Cette enzyme ne crée que des liaisons en 1-4 et pas en 1-6. Il faut pour cela l'intervention de l'enzyme branchant.

4 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et d.

a. La forme phosphorylée est inactive.

b. Ce qui permet d'activer la formation du glycogène, donc de faire baisser la glycémie.

c. Ce qui inhibe la glycogène synthase.

e. C'est un activateur de cette enzyme.

5 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et d.

a. On ne passe pas par les mêmes intermédiaires.

b. Elle se produit à partir des extrémités non réductrices de la molécule.

d. Puisque ces deux voies ont un effet inverse.

e. À l'inverse de la glycogénogénèse, l'enzyme qui contrôle la glycogénolyse est active sous forme phosphorylée.

6 Bonne(s) réponses(s) : a., b., d. et e.

b. Ces deux molécules entraînent la production d'AMPc qui active la glycogénolyse.

c. L'ATP est un inhibiteur allostérique de cette enzyme.

d. Le calcium active la phosphorylase kinase de la forme b inactive vers la forme b active (régulation allostérique).

Cycle de Krebs

32

Plan

Objectifs

- Connaître les différentes étapes du cycle de Krebs
- Savoir établir le bilan du cycle
- Comprendre son importance en lien avec les autres voies métaboliques

Ce cycle mitochondrial constitue, avec la glycolyse, une des voies métaboliques les plus importantes pour l'organisme. C'est elle, en effet, qui possède le plus d'interconnexion avec toutes les autres voies métaboliques. Elle correspond à la voie finale du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, car tous aboutissent à la production d'acétyl-CoA qui est l'une des portes d'entrée dans ce cycle.

Sa finalité est la production d'intermédiaires métaboliques (tel le NADH, H^+) qui serviront dans les chaînes oxydatives de la respiration cellulaire mitochondriale à la production d'ATP.

Ce cycle est également appelé cycle des acides tricarboxyliques ou cycle de l'acide citrique, mais il est le plus souvent appelé cycle de Krebs par référence à Hans Krebs qui le découvrit en 1937.

1. Étude des différentes étapes du cycle

Le cycle va permettre à chaque tour de condenser une molécule d'acétyl-CoA avec une molécule d'oxaloacétate pour former du citrate et deux molécules de dioxyde de carbone.

Il se déroule dans la mitochondrie en présence de dioxygène. Le taux de dioxygène va donc contrôler ce cycle : en absence de dioxygène, le cycle est totalement inhibé.

1.1. Synthèse du citrate

L'amorçage du cycle se fait par condensation entre l'oxaloacétate (molécule à quatre atomes de carbone) et l'acétyl-CoA. L'enzyme catalysant cette réaction est la **citrate synthase**, qui permet une condensation aldolique entre le groupe méthyl de l'acétyl-CoA et le groupe carbonyle de l'oxaloacétate. Un intermédiaire réactionnel, le **citryl-CoA**, est produit pour évoluer immédiatement vers le citrate (Fig. 32.1). C'est parce que ce citrate contient trois fonctions acides carboxyliques que le cycle de Krebs est également appelé cycle des acides tricarboxyliques.

Cette réaction peut être considérée comme irréversible.

Acétyl-CoA
+ H_2O
CoA-SH
Citrate synthase
Oxaloacétate
Citrate

Figure 32.1 Synthèse du citrate.

1.2. Du citrate à l'isocitrate

Il s'agit d'une réaction d'isomérisation qui transforme le citrate en **isocitrate**, c'est-à-dire qui transforme une fonction alcool tertiaire en une fonction alcool secondaire. Cette réaction étant directement impossible, on passe par un intermédiaire, le ***Cis*-aconitate**. Il y a donc successivement une déshydratation puis une hydratation.

Une même enzyme, l'**aconitase**, catalyse les deux réactions. Bien qu'il s'agisse d'un équilibre, la réaction est fortement déplacée vers la production d'isocitrate, et peut donc être considérée comme totale (Fig. 32.2).

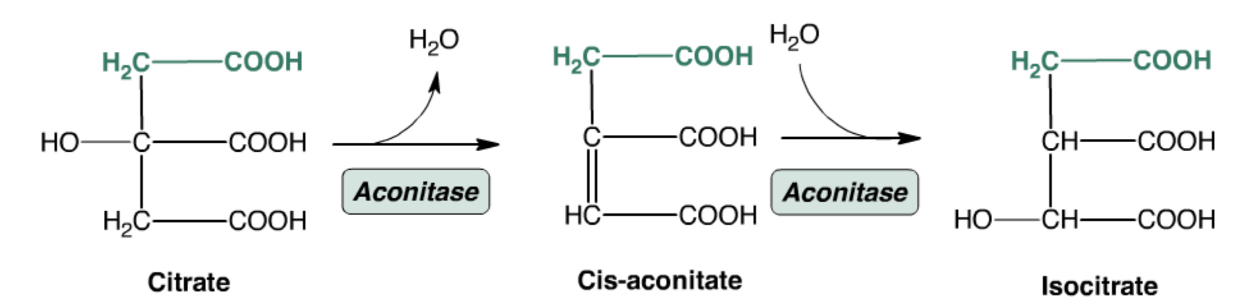


Figure 32.2 Formation de l'isocitrate.

Des expériences ont prouvé que l'aconitase réagit toujours sur la partie du citrate qui provient de l'oxaloacétate, bien que ce dernier semble être un composé symétrique. En réalité, la disposition des atomes dans l'espace montre que l'enzyme peut distinguer ces deux parties de la molécule.

1.3. De l'isocitrate au succinyl-CoA

L'isocitrate va subir successivement deux décarboxylations qui le transforment en **α-cétoglutarate**, puis en **succinyl-CoA**.

La première réaction de décarboxylation est catalysée par l'**isocitrate déshydrogénase**, enzyme qui possède comme coenzyme le NAD^+ (Fig. 32.3). Il faut noter cependant qu'il existe d'autres isoformes de cette enzyme qui utilisent le $NADP^+$ comme co-enzyme. Cette première décarboxylation ayant lieu sur le carbone β, on parle de β-décarboxylation.

H_2C—COOH
CH—COOH
HO—CH—COOH
Isocitrate
CO_2
NAD^+
NADH,H^+
H_2C—COOH
CH_2
OC—COOH
α-cétoglutarate
Isocitrate déshydrogénase

Figure 32.3 Formation de l'α-cétoglutarate.

L'α-cétoglutarate va subir une nouvelle décarboxylation oxydative catalysée par un complexe enzymatique constitué de 20 sous-unités, l'**α-cétoglutarate déshydrogénase**, pour produire le **succinyl-CoA** (Fig. 32.4). Là encore, cette enzyme utilise le NAD^+ comme coenzyme (il y a au total cinq coenzymes dans ce complexe : pyrophosphate de thiamine, le lipoate, le NAD, le FAD et le coenzyme A). On peut noter que ce complexe enzymatique a un fonctionnement très proche de celui de la **pyruvate déshydrogénase**.

Le succinyl-CoA possède une liaison thioester très énergétique, ce qui a notamment pour conséquence de déplacer cet équilibre et de rendre la réaction quasi-totale.

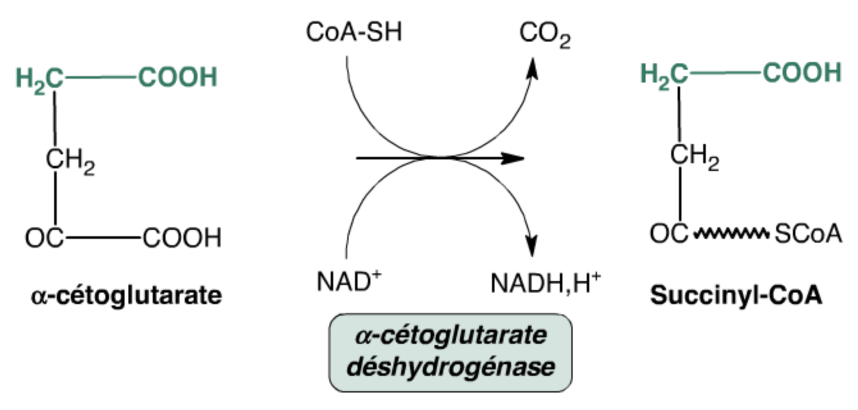


Figure 32.4 Formation du succinyl-CoA.

1.4. Formation du succinate

L'énergie qui est stockée dans le succinyl-CoA par la liaison thioester va permettre, lors de la formation du **succinate**, de générer une molécule de GTP, elle-même pouvant ensuite permettre la synthèse d'une molécule d'ATP. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la **succinate thiokinase** (Fig. 32.5).

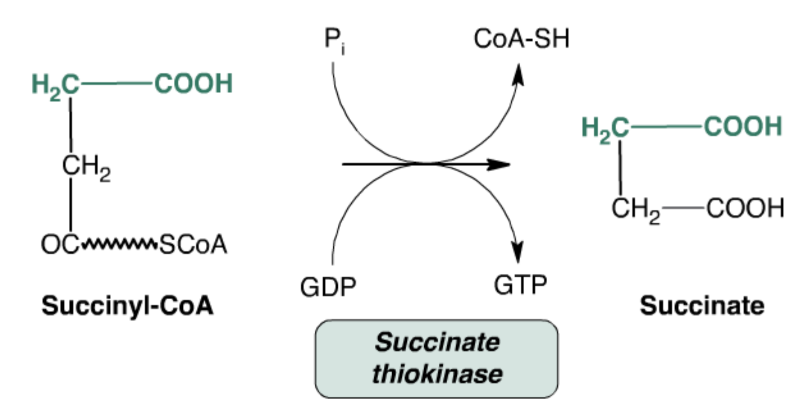


Figure 32.5 Formation du succinate.

Remarque

Il est important de remarquer que seule cette étape de synthèse du succinate va directement permettre la production d'une molécule énergétique. Les autres molécules énergétiques seront produites par l'intermédiaire des chaînes d'oxydation de la respiration cellulaire.

1.5. Régénération de l'oxaloacétate

Le succinate est tout d'abord déshydrogéné pour former le **fumarate** grâce à la **succino-déshydrogénase** (Fig. 32.6). Cette enzyme utilise le FAD comme coenzyme. La réaction est stéréospécifique car elle ne produit que le *trans*-fumarate.

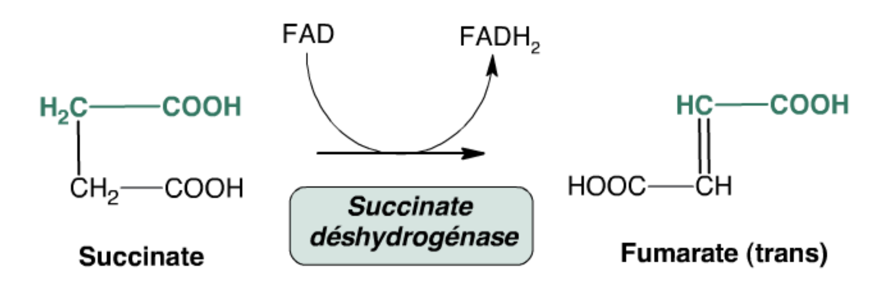


Figure 32.6 Formation du *trans*-fumarate.

Le fumarate est ensuite hydraté en **L-malate** grâce à la **fumarase** (Fig. 32.7). La réaction est là encore stéréospécifique puisque seul le L-malate est formé.

H_2O

HC—COOH
HOOC—CH
Fumarate (*trans*)

Fumarase

HO—HC—COOH
CH_2
COOH
L-malate

Figure 32.7 Formation du L-malate.

Il ne reste plus au L-malate qu'à être déshydrogéné en **oxaloacétate** par une enzyme qui utilise là encore le NAD comme coenzyme, la **malate déshydrogénase** (Fig. 32.8).

L'oxaloacétate ainsi formé est disponible pour un nouveau tour du cycle de Krebs.

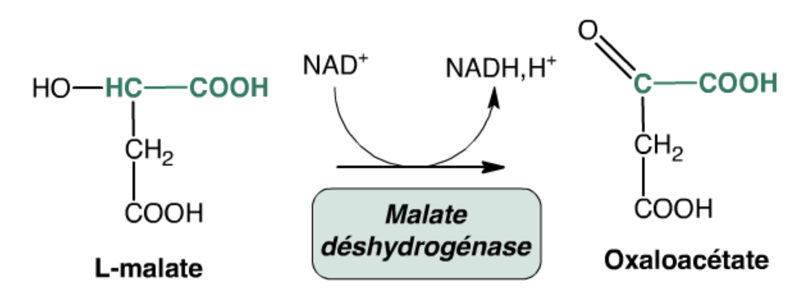


Figure 32.8 Formation de l'oxaloacétate.

2. Bilan du cycle de Krebs

Il est évident que le bilan du cycle de Krebs (Fig. 32.9) ne peut pas uniquement se faire sur les molécules qui ont été formées (ou utilisées), mais doit prendre en compte l'utilisation des coenzymes par les chaînes d'oxydation cellulaires.

Nous pouvons donc considérer que le bilan énergétique du cycle de Krebs est donc pour chaque tour de :

- Production de trois molécules de NADH, H^+ qui produiront chacune 3 ATP : 9 ATP au total ;
- Production d'une molécule de $FADH_2$ qui génère 2 ATP.
- Une molécule d'ATP produite à partir de la production directe d'un GTP dans le cycle.

Chaque tour de cycle génère donc **12 ATP/tour**.

Mais si nous considérons que le cycle de Krebs est le point final de la glycolyse aérobie, le bilan est beaucoup plus intéressant. Nous avions en effet déjà vu que chaque molécule de glucose produit 2 pyruvates, 2 ATP et 2 NADH, H^+. Ce qui nous donne pour l'instant 8 ATP par glucose.

Mais les deux molécules de pyruvates sont transformées en deux molécules d'acétyl-CoA avec la production de 2 NADH, H^+. Nous avons donc 6 ATP de plus dans cette étape.

Chaque molécule d'acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs avec 12 ATP/tour.

Le bilan pour chaque molécule de glucose utilisée par la voie de la glycolyse aérobie est donc de $8 + 6 + (2 \times 12)$ = **38 ATP/glucose**.

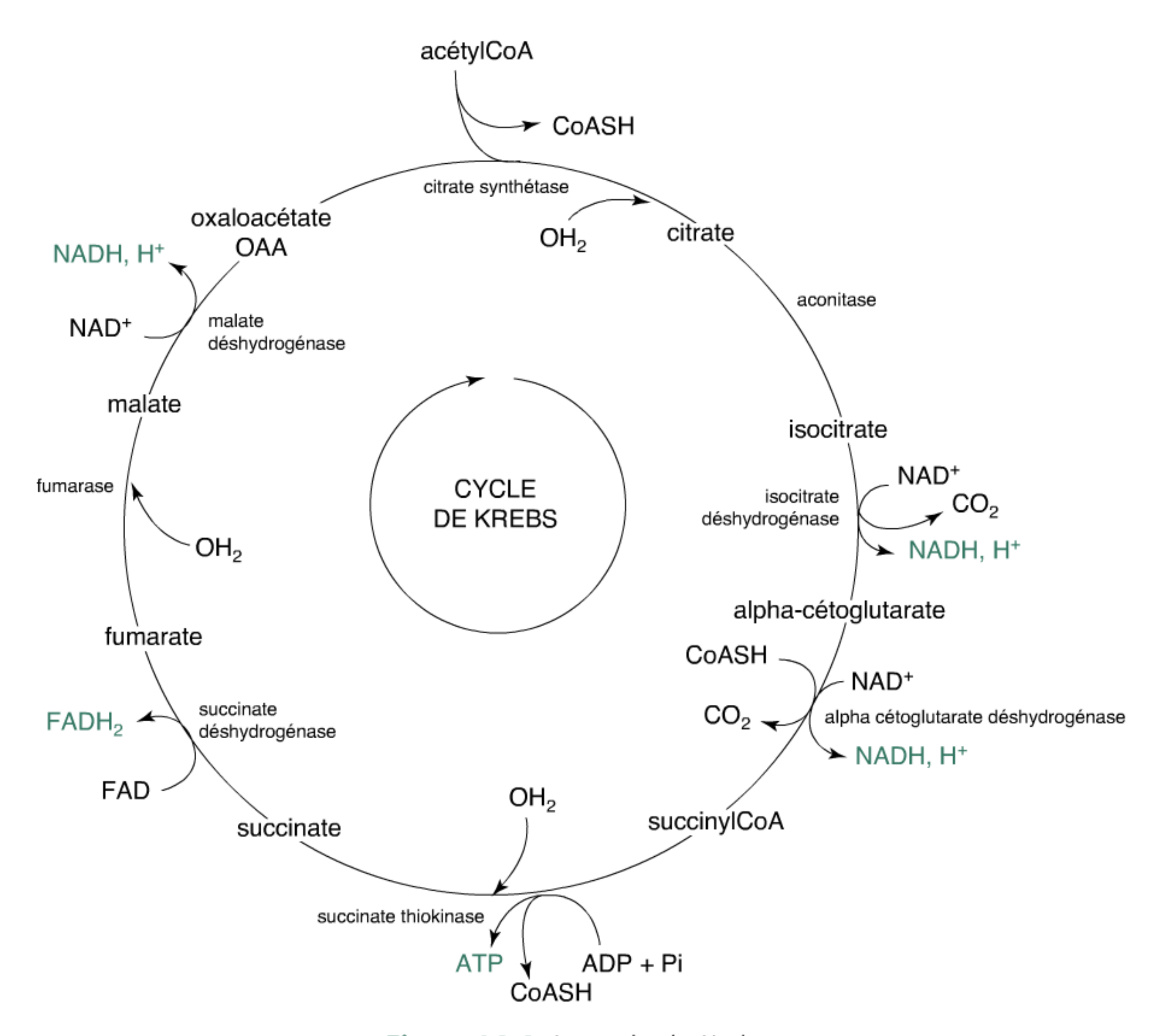


Figure 32.9 Le cycle de Krebs.

3. Interconnexions et régulations du cycle de Krebs

3.1. L'acétyl-CoA

Les sources en acétyl-CoA sont nombreuses et variées dans l'organisme, même si la principale reste le métabolisme des sucres par la voie de la glycolyse.

La β-oxydation des acides gras fournit également de grande quantité d'acétyl-CoA (cf. Chap. 33, Lipolyse et β-oxydation), ainsi que le métabolisme de certains acides aminés qui fournit le précurseur de l'acétyl-CoA, à savoir le pyruvate. Nous verrons dans le chapitre consacré au métabolisme des acides aminés que trois d'entre eux sont ainsi capables de fournir du pyruvate, précurseur de l'acétyl-CoA : l'alanine, la cystéine et la sérine.

Cet acétyl-CoA étant la voie d'entrée principale dans le cycle de Krebs, il en est un effecteur allostérique capable de s'autoréguler.

Nous avions déjà signalé que la dernière étape de la glycolyse, étape permettant la synthèse de l'acétyl-CoA, était soumise à régulation (Fig. 29.11). L'acétyl CoA

rétrocontrôle négativement sa propre synthèse en agissant sur la **pyruvate déshydrogénase**. Mais il est également capable d'activer la **citrate synthase**, enzyme contrôlant la première étape du cycle de Krebs.

Ainsi, l'action de l'acétyl-CoA est à la fois d'inhiber sa propre synthèse, mais également d'activer sa propre entrée dans le cycle. L'ensemble de ces effets est résumé dans la figure 32.10 ci-dessous :

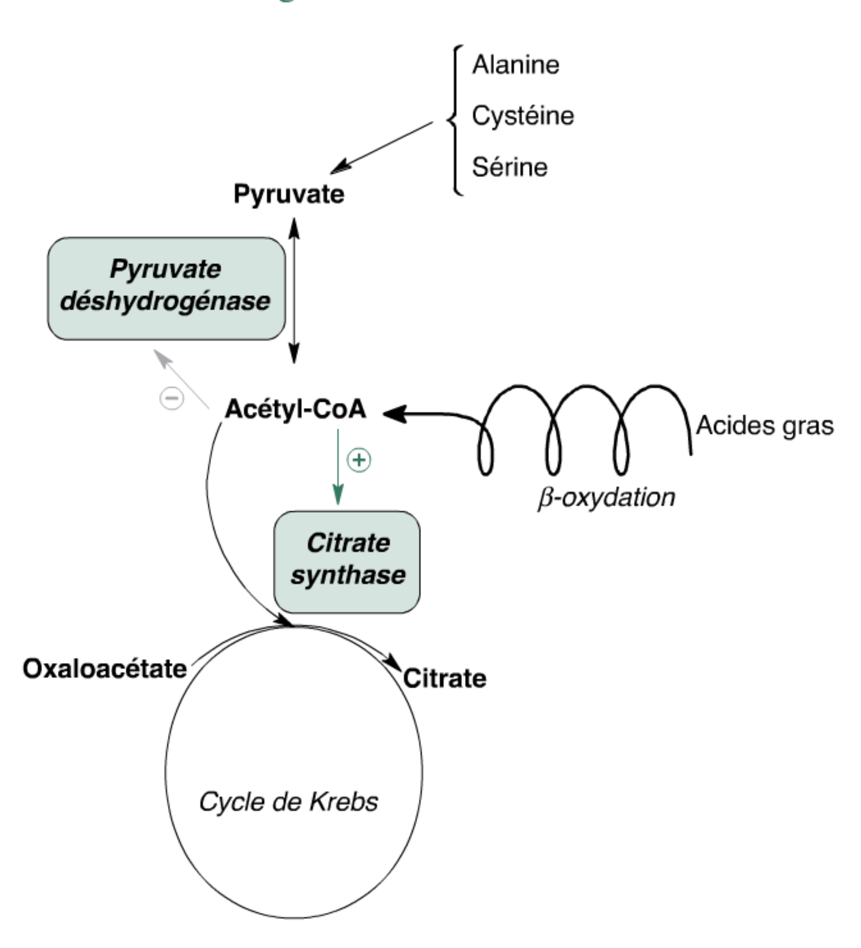


Figure 32.10 Étude du carrefour métabolique de l'acétyl-CoA.

3.2. Réactions anaplérotiques

Sont ainsi définies les réactions fournissant des intermédiaires du cycle de Krebs, et permettant donc de les maintenir à une concentration correcte pour la bonne exécution du cycle. Donc, même si ces intermédiaires sont utilisés dans des voies de biosynthèse, le cycle de Krebs continuera à fonctionner.

Production d'oxaloacétate

Il s'agit du métabolite le plus important du cycle, car sa synthèse permet de régénérer la capacité d'oxydation du cycle de Krebs. Il existe plusieurs voies de synthèse par des réactions de transamination ou de carboxylation.

Transamination de l'acide aspartique

L'**aspartate aminotransférase** (ou ASAT) catalyse le transfert du groupe amino NH2 de l'acide aspartique vers une molécule d'α-cétoglutarate, ce qui forme de l'oxaloacétate et du glutamate (Fig. 32.11).

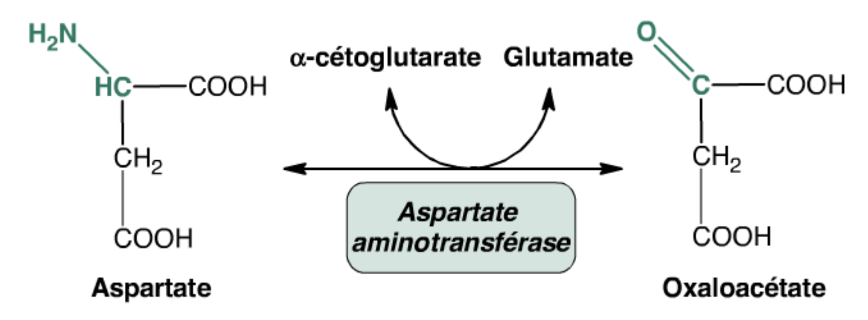


Figure 32.11 Formation de l'oxaloacétate à partir de l'asparate.

Carboxylation du pyruvate

Nous avons déjà étudié cette réaction lors de la néoglucogenèse (Fig. 30.1) qui permet par carboxylation du pyruvate de former de l'oxaloacétate. Cette réaction est catalysée par la **pyruvate carboxylase**. Il est à noter que cette enzyme est activée par l'acétyl-CoA, ce qui permet d'activer sa propre entrée dans le cycle de Krebs.

Remarque

Lors de l'étude de la néoglucogenèse, nous avions montré la possibilité de « remonter » la glycolyse en transformant l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate. Nous comprenons donc maintenant que cette réaction permet aux intermédiaires du cycle de Krebs d'être convertis en glucose si nécessaire.

Production d'α-cétoglutarate

Nous verrons que cet intermédiaire peut être formé à partir d'un acide aminé tel que le glutamate. Il est possible à d'autres acides aminés d'être transformé en glutamate et ainsi de contribuer également à la formation d'α-cétoglutarate : il s'agit de la proline, de l'histidine et de l'arginine d'une part, mais également de la glutamine d'autre part.

Remarque

Cette formation d'α-cétoglutarate à partir de glutamate est celle que nous venons de voir lors de l'action de l'aspartate aminotransférase qui permettait de transformer l'aspartate en oxaloacétate (Fig. 32.11). Nous verrons qu'il existe d'autres voies de synthèse dans le métabolisme des acides aminés.

Production de succinyl-CoA

La production de succinyl-CoA peut être obtenue à partir de quatre acides aminés : l'isoleucine, la valine, la thréonine et la méthionine (cf. Chap. 34, Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée).

Production de fumarate

Le fumarate peut être obtenu par le catabolisme des acides aminés aromatiques tels que la phénylalanine et la tyrosine (cf. Chap. 34, Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée).

3.3. Régulations enzymatiques du cycle de Krebs

Nous avons déjà abordé la régulation d'une partie du cycle au niveau de l'acétyl-CoA. Cette régulation concernait principalement l'entrée dans le cycle.

Il existe au sein du cycle trois enzymes clefs qui sont soumises à régulation :

- l'isocitrate déshydrogénase ;
- la citrate synthase ;
- l'α-cétoglutarate déshydrogénase.

Mais quelle que soit l'enzyme, le cycle de Krebs doit être activé en cas de déficit énergétique de la cellule Ces trois enzymes sont donc inhibées par l'ATP et activée par l'ADP. De même, elles sont inhibées par le NADH, H^+ car sa présence indique que les chaînes d'oxydation cellulaires ne tournent pas à plein régime, donc que la cellule n'est pas en grande demande d'énergie.

De plus, la citrate synthase et l'α-cétoglutarate déshydrogénase sont inhibées par leur produit de réaction, respectivement le citrate et le succinyl-CoA.

Synthèse

Je sais définir
- Réaction anaplérotique

Je connais
- L'importance du cycle de Krebs
- Les voies d'entrée du cycle de Krebs
- Les différentes étapes du cycle de Krebs
- Les trois enzymes clefs soumises à régulation

Je sais
- Relier le cycle de Krebs aux autres voies métaboliques
- Faire le bilan énergétique du cycle de Krebs
- Expliquer la régulation enzymatique du cycle de Krebs

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Le cycle de Krebs fonctionne aussi bien en aérobie qu'en anaérobie.
❒ **b.** Des molécules de dioxygène interviennent directement dans le cycle.
❒ **c.** Le cycle peut tourner dans les deux sens.
❒ **d.** Le cycle de Krebs est en contact avec de très nombreuses voies métaboliques.
❒ **e.** Ce cycle ne sert qu'à terminer les voies métaboliques en vue de la formation d'énergie.

2 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La production d'énergie par le cycle de Krebs se fait par l'intermédiaire des chaînes d'oxydation cellulaires.

❒ **b.** Le cycle de Krebs se déroule dans la mitochondrie.
❒ **c.** Le citrate est une molécule parfaitement symétrique.
❒ **d.** Le citrate est un acide car il possède deux fonctions acides carboxyliques.
❒ **e.** Chaque tour de cycle libère deux molécules de dioxyde de carbone.

3 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La formation de l'isocitrate est une réaction réversible.
❒ **b.** Cette réaction est une isomérisation.
❒ **c.** Cette réaction se fait en une étape catalysée par l'aconitase.
❒ **d.** L'aconitase reconnaît la « dissymétrie » de la molécule de citrate.
❒ **e.** Cette réaction produit une molécule de CoASH.

4 Parmi les propositions suivantes concernant le passage de l'isocitrate en succinyl-CoA, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Cette seule transformation produit les deux molécules de dioxyde de carbone de l'ensemble du cycle.
❒ **b.** Cette seule transformation produit les deux molécules de NADH,H^+ de l'ensemble du cycle.
❒ **c.** Cette réaction passe par une intermédiaire qui est l'α-cétoglutarate.
❒ **d.** Le succinyl-CoA possède une liaison énergétique.
❒ **e.** L'α-cétoglutarate déshydrogénase est un gros complexe enzymatique.

5 Parmi les propositions suivantes concernant la formation de succinate à partir du succinyl-CoA, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Cette étape permet la formation d'ATP.
❒ **b.** C'est la seule étape du cycle de Krebs qui permette la production directe d'une molécule énergétique.
❒ **c.** L'hydrolyse du succinyl-CoA s'accompagne d'une réaction de phosphorylation.
❒ **d.** Cette réaction est catalysée par la succinate synthétase.
❒ **e.** Le succinate est un diacide carboxylique.

6 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** L'oxaloacétate est régénéré à partir du fumarate.
❒ **b.** Le fumarate formé dans le cycle est sous la configuration *trans*.
❒ **c.** Le malate est formé par une réaction d'hydratation.
❒ **d.** Seul un isomère spécifique du malate est formé.
❒ **e.** La succinate déshydrogénase est une enzyme qui possède le NAD comme co-enzyme.

7 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Le cycle de Krebs a pour but la formation d'énergie pour la cellule.
❒ **b.** L'ATP va activer le cycle.
❒ **c.** Si le citrate s'accumule, il bloque la glycolyse.
❒ **d.** Le bilan du cycle est la production finale de 12 molécules d'ATP.
❒ **e.** La plupart de ces molécules d'ATP sont produites directement dans le cycle.

8 Parmi les propositions suivantes concernant l'acétyl-CoA, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❐ **a.** Il s'agit de la forme activée de l'acétate.
❐ **b.** La liaison entre l'acétate et le co-enzymeA est une liaison ester.
❐ **c.** L'acétyl-CoA peut inhiber la citrate synthase et donc le cycle de Krebs.
❐ **d.** L'acétyl-CoA peut provenir de sources très variées comme les sucres, les lipides ou encore les acides aminés.
❐ **e.** L'oxydation totale de l'acétyl-CoA le transforme en deux molécules de CO_2.

9 Parmi les molécules suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) un (des) intermédiaire(s) du cycle de Krebs ?

❐ **a.** Succinate.
❐ **b.** Malate.
❐ **c.** Oxaloacétate.
❐ **d.** Pyruvate.
❐ **e.** Isocitrate.

10 Parmi les propositions suivantes concernant le cycle de Krebs, relevez la (ou les) propositions exacte(s).

❐ **a.** La première étape résulte de la condensation grâce à la citrate synthétase d'une molécule d'acétylCoA (2 atomes de carbone) et d'une molécule d'oxaloacétate (4 atomes de carbone) pour donner le citrate (6 atomes de carbone).
❐ **b.** Il permet de produire à partir d'une molécule de glucose entrant dans la glycolyse, deux molécules de $FADH_2$.
❐ **c.** Comme la glycolyse, le cycle de Krebs ne produit pas directement des nucléosides triphosphates.
❐ **d.** Trois enzymes allostériques, catalysant des réactions irréversibles, sont au centre de la régulation du cycle de Krebs : la citrate synthase, l'isocitrate déshydrogénase et l'α-cétoglutarate déshydrogénase.
❐ **e.** L'ATP est un inhibiteur allostérique de ces trois enzymes.

Corrigés

1 **Bonne(s) réponse(s) : d.**

a. Ce cycle ne fonctionne qu'en présence de dioxygène.

b. Le cycle ne peut avoir lieu qu'en présence de dioxygène, mais il n'y a pas d'intervention directe du dioxygène dans le cycle. Le dioxygène est nécessaire à la réoxydation des coenzymes d'oxydoréduction.

c. Ce cycle contenant une majorité de réactions irréversibles, il est donc irréversible et donc ne peut tourner que dans un seul sens.

e. Il sert également à fournir des molécules en vue de synthèses.

2 **Bonne(s) réponse(s) : a., b. et e.**

c. Les enzymes sont en effet capables de distinguer les atomes de carbone provenant de l'acétyl-CoA de ceux provenant de l'oxaloacétate.

d. Il possède trois fonctions acide carboxylique.

3 Bonne(s) réponse(s) : a., b. et d.

a. Même si l'équilibre est fortement déplacé vers l formation de l'isocitrate.

b. Puisque la fonction alcool portée par le carbone 2 passe sur le carbone 1.

c. La réaction est bien catalysée par l'aconitase, mais elle se déroule en deux étapes.

d. Elle agit ainsi sur la partie du citrate qui provient de l'oxaloacétate.

e. C'est l'étape précédente qui produit cette molécule.

4 Bonne(s) réponse(s) : a., c., d. et e.

b. Cette réaction produit bien deux molécules de NADH, H^+, mais il y a au total trois molécules produites dans le cycle.

d. Une liaison thioester.

e. Ce complexe est formé de près de 20 sous-unités.

5 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et e.

a. Il ya formation d'une molécule de GTP.

b. Les autres molécules énergétiques sont formées *via* les chaînes d'oxydation cellulaires.

c. Ce qui permet de passer du GDP au GTP.

d. L'enzyme est la succinate thiokinase.

6 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et d.

a. Il est formé à partir du malate.

d. Le L-malate.

e. Son co-enzyme est le FAD.

7 Bonne(s) réponse(s) : a., c. et d.

b. Au contraire, l'ATP va inhiber le cycle puisque la cellule aura besoin de fabriquer moins d'énergie.

e. La plupart sont produites dans les chaînes d'oxydation cellulaires.

8 Bonne(s) réponse(s) : a., b., d. et e.

b. Liaison ester entre la fonction thiol du co-enzymeA et l'acétate.

c. Il est au contraire capable d'activer la citrate synthase.

e. Par le cycle de Krebs.

9 Bonne(s) réponses(s) : a., b., c. et e.

d. Le pyruvate est le précurseur de l'acétylCoA qui intègre le cycle de Krebs.

10 Bonne(s) réponses(s) : a., b., d. et e.

b. Il produit une molécule de $FADH_2$ par tour de cycle, mais le glucose engendre 2 molécules d'acétylCoA.

c. La glycolyse produit des molécules d'ATP, contrairement au cycle de Krebs qui n'en produit pas directement.

e. Il est inutile de faire fonctionner ce cycle si la cellule possède suffisamment d'énergie.

Lipolyse et β-oxydation

33

Plan

Objectifs

- Comprendre la réaction de β-oxydation
- Connaître son bilan énergétique et savoir le comparer à celui de la glycolyse
- Comprendre le rôle de la formation de l'acétyl-CoA

Tout comme la glycolyse permet la synthèse d'ATP à partir des sucres, la lipolyse permet cette même synthèse à partir des acides gras. Comme nous l'avons vu dans le chapitre consacré au stockage des graisses, les acides gras proviennent essentiellement de deux sources : hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux ou issus de la digestion des aliments.

1. La β-oxydation

Cette voie métabolique permet la synthèse d'**acétyl-CoA** à partir des acides gras, eux-mêmes transformés au préalable en **acyl-CoA**. Comme nous l'avons déjà indiqué, les acides gras ont un nombre pair d'atomes de carbone, et leur dégradation passe par le décrochage successif de chaînons bicarbonés, les résidus acétyls CH_3-COOH.

C'est une voie strictement aérobie se déroulant dans les mitochondries et aboutissant à la production d'ATP.

2. Formation des acyls-CoA

Les acides gras sont dans un premier temps activés en **acyls-CoA** grâce à des **acyls thiokinases** appelées également **acyl-CoA synthétases**. Cette réaction se déroule dans le cytoplasme, sur la face externe de la mitochondrie (Fig. 33.1).

Grâce à l'hydrolyse d'une molécule d'ATP en pyrophosphate, l'acyl-CoA possède une liaison thioester riche en énergie.

Cette réaction est normalement une réaction réversible. Mais la présence d'une **pyrophosphatase** très active dans le milieu entraîne l'hydrolyse du pyrophosphate produit, ce qui déplace l'équilibre vers la production quasi-totale d'acyl-CoA.

Remarque
L'activation des acides gras sous forme d'acyl-CoA permet soit de dégrader ces derniers si la demande en énergie est importante, soit de permettre la synthèse des triglycérides ou de lipides plus complexes, tels les glycérophospholipides, si la demande en énergie est faible.

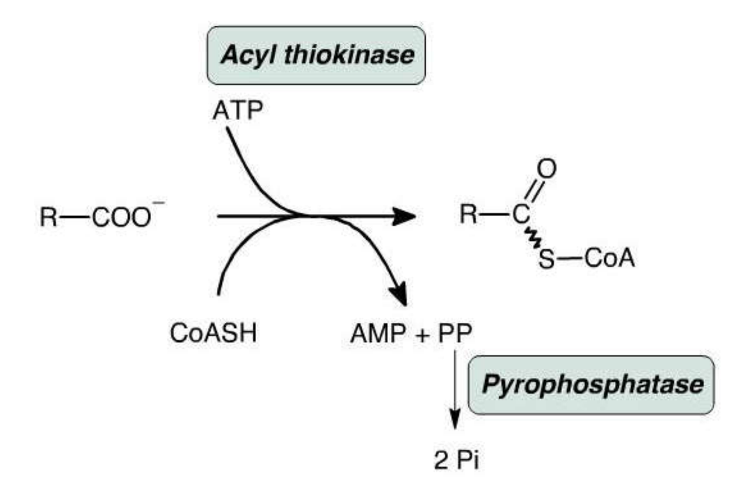


Figure 33.1 Activation des acides gras en acyls-CoA.

3. Pénétration des acyls-CoA dans la mitochondrie

Les acides gras activés sous forme d'acyls-CoA doivent maintenant pénétrer dans la mitochondrie. L'entrée se fait grâce à des enzymes et des transporteurs utilisant la carnitine comme coenzyme (Fig. 33.2). Ce coenzyme possède entre autre une fonction alcool secondaire qui pourra être estérifiée par un acide gras pour former une **acyl-carnitine**.

$^{-}OOC-CH_2-CH(OH)-CH_2-N^{+}(CH_3)_3$

Fonction alcool secondaire

Figure 33.2 Structure de la carnitine.

L'acyl-CoA formé pénètre dans l'espace intermembranaire mitochondrial grâce à une **carnitine acyltransférase I (CAT I)** présente sur la membrane mitochondriale externe qui transfère alors le radical acyl sur la carnitine pour former un acyl-carnitine. Cette enzyme est la plus lente de la lipolyse, et contrôle donc l'étape cinétiquement limitante de toute cette voie métabolique.

L'acyl-carnitine parvient ensuite sur la face interne de la membrane mitochondriale grâce à l'**acyl-carnitine translocase (CT)**, ce qui permet sa prise en charge par la **carnitine acyltransférase II (CAT II)** qui reforme ainsi l'acyl-CoA. Le bilan final est donc la pénétration dans la mitochondrie de l'acyl-CoA (Fig. 33.3).

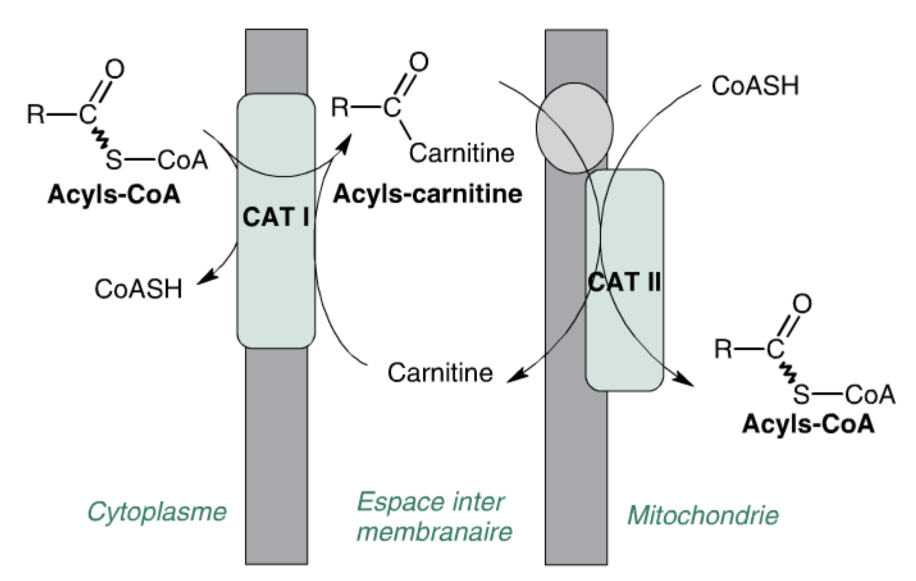


Figure 33.3 Entrée des acyls-CoA dans la mitochondrie.

Remarque

Certains travaux indiquent que les deux enzymes CAT I et CAT II sont localisées sur la face interne de la membrane mitochondriale. Il faut donc que les acyls-carnitine sortent de l'espace intermembranaire pour réagir avec la CAT II, ceci grâce à un transporteur spécifique. Quoi qu'il en soit, cela ne modifie en rien le bilan de l'action de ces enzymes, ni les réactions qu'elles catalysent.

4. Les quatre étapes de la β-oxydation

Il va falloir enlever successivement des **acétyls-CoA** à partir de l'acyl-CoA. Chaque décrochage d'un acétyl-CoA va impliquer quatre étapes qui se répéteront donc jusqu'à ce que tout l'acyl-CoA ait été réduit en fragments de deux atomes de carbone :

- une première déshydrogénation par une enzyme à FAD, ce qui génère donc une double liaison entre les carbones α et β ;
- une hydratation sur la double liaison qui vient d'être créée ;
- une deuxième déshydrogénation par une enzyme à NAD^+ ;
- intervention d'un coenzyme A.

L'enzyme catalysant la première réaction est une enzyme tétramérique, l'**acyl-CoA déshydrogénase**, utilisant le FAD comme coenzyme (Fig. 33.4).

La double liaison produite dans cette première étape est sous la conformation *trans*. Le $FADH_2$ produit va ensuite intégrer les chaînes respiratoires pour générer de l'ATP.

Figure 33.4 Première étape de la β-oxydation : première déshydrogénation.

La réaction d'hydratation qui se produit sur la double liaison qui vient d'être créée est catalysée par une **énoyl-CoA hydratase**. Cette hydratation peut en théorie greffer le groupement hydroxyle OH aussi bien sur le carbone α que sur le carbone β. En réalité, le carbone β doit être le plus oxydé, ce qui forme donc un **β-hydroxyacyl-CoA** (Fig. 33.5).

Remarque

Il semble qu'il existe deux types d'énoyl-CoA hydratase, l'une pour les acides gras à courte chaîne, l'autre pour les acides gras à longue chaîne.

Figure 33.5 Deuxième étape de la β-oxydation : hydratation.

Ces énoyl-CoA hydratases sont dotées d'une activité d'isomérase. Elles sont donc capables de catalyser la réaction sur des doubles liaisons *cis* ou en *trans* (en isomérisant de *cis* vers *trans*), mais aussi sur des doubles liaisons entre les carbones β et γ (en les déplaçant entre les carbones α et β). Ceci permet donc d'oxyder également les acides gras insaturés.

Remarque

Certaines études montrent que ce seraient des isomérases spécifiques qui permettraient de placer les doubles liaisons des acides gras insaturés dans la bonne configuration et à la bonne place.

La seconde déshydratation est catalysée par une **β-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase**, enzyme qui utilise le NAD^+ comme coenzyme.

Cette déshydrogénation, contrairement à la première, va générer un groupement carbonyle CO appartenant à une fonction cétone, soit un **β-cétoxyacyl-CoA** (Fig. 33.6).

β-hydroxyacyl CoA déshydrogénase

R—HC(OH)—CH_2—C(=O)SCoA ⇌ R—C(=O)—CH_2—C(=O)SCoA

NAD^+ → NADH,H^+

β-hydroxyacyl-CoA β-cétoxyacyl-CoA

Figure 33.6 Troisième étape de la β-oxydation : seconde déshydrogénation.

Il ne reste plus qu'à couper la liaison entre les carbones α et β pour générer deux nouveaux fragments : un **acétyl-CoA** et un nouvel acyl-CoA plus court de deux atomes de carbones. Il faut donc l'intervention d'un nouveau coenzymeA, réaction catalysée par une **β-céto thiolase** (Fig. 33.7).

β-céto thioase

R—C(=O)—CH_2—C(=O)SCoA ⇌ H_3C—C(=O)SCoA + R—C(=O)SCoA

CoASH

β-cétoxyacyl-CoA Acétcyl-CoA Acyl-CoA

Figure 33.7 Quatrième étape de la β-oxydation : production de l'acétyl-CoA.

L'acyl-CoA nouvellement formé va de nouveau pouvoir subir une β-oxydation, et ainsi de suite jusqu'à avoir été entièrement découpé en fragments de deux atomes de carbone. Les acétyl-CoA produits rentrent ensuite dans le cycle de Krebs.

Cette dégradation des acides gras porte également le nom d'hélice de Lynen du nom de son découvreur, Feodor Lynen. On la représente en effet très souvent par une hélice où chaque tour correspond à la production d'un acétyl-CoA et d'un acyl-CoA amputé de deux carbones.

5. Bilan énergétique de la β-oxydation

Chaque tour d'hélice a donc généré une molécule de $FADH_2$, une molécule de NADH, H^+ et une molécule d'acétyl-CoA soit :

- une molécule de $FADH_2$ qui génère 2 ATP ;

- une molécule de NADH, H^+ qui génère 3 ATP ;
- une molécule d'acétyl-CoA génère dans le cycle de Krebs 12 ATP.

Si nous faisons le bilan énergétique pour la β-oxydation de l'acide héxanoïque (équivalent du glucose pour les glucides), nous obtenons donc :

- 2 molécules de $FADH_2$, soit $2 \times 2 = 4$ ATP ;
- 2 molécules de NADH, H^+, soit $2 \times 3 = 6$ ATP ;
- 3 molécules d'acétyl-CoA, soit $3 \times 12 = 36$ ATP.

Le bilan est donc de 46 ATP, auquel il faut retrancher 1 ATP correspondant à l'activation de l'acide gras en acyl-CoA. Le bilan est donc de 45 ATP produits. Si nous comparons au bilan énergétique de la dégradation du glucose qui est de 38 ATP, nous voyons que les lipides sont beaucoup plus énergétiques que les sucres.

De plus, comme nous l'avons déjà dit, le stockage des graisses sous forme de triglycérides permet un gain de place et de masse car ils sont stockés sous forme anhydre, contrairement aux sucres. Nous comprenons bien maintenant pourquoi l'organisme a choisi de stocker son énergie sous forme de graisse.

Synthèse

Je sais définir
- Lipolyse
- Carnitine
- β-oxydation

Je connais
- L'activation des acides gras
- Les quatre étapes de la β-oxydation

Je sais
- Faire le bilan énergétique de la dégradation des acides gras
- Expliquer à partir d'un acide gras les différents « tours » de l'hélice de Lynen qui aboutiront à sa dégradation complète

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La β-oxydation permet de récupérer de l'énergie à partir des acides gras.
❒ **b.** L'hydrolyse des acides gras du tissu adipeux est l'une des sources d'acide gras.
❒ **c.** La formation des acyls-CoA et leur oxydation se déroule dans la mitochondrie.
❒ **d.** L'acyl-CoA est une forme activée de l'acide gras.
❒ **e.** Les acyls-CoA synthétases utilisent le GTP comme molécule donneuse d'énergie.

2 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La carnitine est protéine permettant l'entrée des acyls-CoA dans la mitochondrie.
❒ **b.** Les acyls-CoA pénètrent directement dans la mitochondrie.
❒ **c.** La carnitine est liée aux acides gras par une liaison ester.
❒ **d.** L'entrée des acyls-coA dans la mitochondrie nécessite plusieurs enzymes.
❒ **e.** La formation de l'acyl-carnitine est l'étape la plus rapide de la lipolyse.

3 Parmi les propositions suivantes concernant la β-oxydation, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** L'acide gras est découpé en petits fragments de 2 à 4 carbones.
❒ **b.** Elle se déroule en quatre étapes distinctes.
❒ **c.** La double liaison formée dans la première étape est en configuration *Cis*.
❒ **d.** Cette formation de la double liaison correspond à une déshydratation.
❒ **e.** Le coenzyme de cette réaction est le NAD^+.

4 Parmi les propositions suivantes concernant les étapes de la β-oxydation, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Lors de l'hydratation, c'est le carbone en béta qui porte la fonction alcool.
❒ **b.** Les doubles liaisons dans une mauvaise configuration ne peuvent pas être hydratées.
❒ **c.** Lors de la deuxième déshydrogénation, c'est le FAD qui sert de coenzyme.
❒ **d.** Cette deuxième déshydrogénation produit un groupement carbonyle.
❒ **e.** C'est le carbone en alpha qui se retrouve dans l'acétyl-CoA.

5 Parmi les propositions suivantes concernant la β oxydation des acides gras, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s)?

❒ **a.** Elle fournit des molécules d'acylsCoA qui sont dégradées au niveau du cycle de Krebs.
❒ **b.** Le malonylCoA est le principal régulateur de la β oxydation agissant comme inhibiteur.
❒ **c.** Ce régulateur agit sur l'acylCoA déshydrogénase.
❒ **d.** L'oxydation de l'acide stéarique conduit à la formation de 8 molécules d'acétylCoA, de 8 molécules de $FADH_2$ et de 8 molécules de $NADH,H^+$.
❒ **e.** Le rendement énergétique (par atome de carbone) de la dégradation des acides gras est plus élevé que celui de la dégradation des glucides.

Corrigés

1 **Bonne(s) réponse(s) : a. et d.**

a. En produisant de l'acétyl-CoA qui rentre dans le cycle de Krebs.

b. Ce sont les triglycérides qui sont hydrolysés pour fournir les acides gras et le glycérol.

c. L'oxydation a bien lieu dans la mitochondrie, mais la formation des acyls-CoA est cytoplasmique.

e. La fourniture d'énergie lors de cette réaction est assurée par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP.

2 **Bonne(s) réponse(s) : c. et d.**

a. C'est un coenzyme des transporteurs qui permettent l'entrée des acyls-CoA dans la mitochondrie.

b. Ils passent par un intermédiaire acyl-carnitine avant d'être retransformés en acyls-CoA.

c. En utilisant la fonction alcool secondaire de la carnitine.

e. C'est au contraire l'étape la plus lente.

3 **Bonne(s) réponse(s) : b.**

a. Il est découpé en fragments de 2 carbones pour former des acétyls-coA.

c. Elle est en configuration *trans*.

d. Il s'agit d'une déshydrogénation.

e. Il s'agit du FAD.

4 **Bonne(s) réponse(s) : a., d. et e.**

a. D'où le nom de β-oxydation des acides gras.

b. Une activité isomérase permet de la placer en configuration *trans*.

c. Le FAD est utilisé dans la première déshydrogénation, le NAD^+ dans la deuxième.

5 **Bonne(s) réponses(s) : b. et e.**

a. Ce sont les molécules d'acétylCoA qui sont dégradées dans le cycle de Krebs.

b. Cet intermédiaire de la biosynthèse des acides gras inhibe la β oxydation lorsque la biosynthèse des acides gras est en route.

c. Le malonylCoA agit sur la carnitine acyltransférase qui permet aux acylsCoA de pénétrer dans la mitochondrie.

d. L'acide stéarique possède 18 carbones, donc génère bien 8 molécules de NADH, H^+ et 8 molécules de $FADH_2$, mais libère 9 molécules d'acétylCoA.

Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée

34

Plan

1. Hydrolyse des protéines
2. Métabolisme des acides aminés
3. Les voies d'élimination de l'azote

Synthèse

QCM

Corrigés

Objectifs

- Connaître les sources d'acides aminés dans l'organisme
- Connaître le métabolisme des principaux acides aminés
- Lier ce métabolisme aux autres voies métaboliques
- Expliquer et comprendre l'élimination de l'azote dans l'organisme
- Connaître le cycle de l'urée

Les acides aminés de l'organisme sont issus soit du recyclage des protéines endogènes, soit de la dégradation des protéines exogènes issues de l'alimentation. L'organisme dégrade ces protéines pour en récupérer les acides aminés constitutifs et les utiliser suivant ses besoins.

Nous avons déjà vu dans le chapitre consacré aux acides aminés que ces derniers sont les précurseurs de nombreuses molécules tels que des neurotransmetteurs et des hormones (cf. Chap. 16, Acides aminés). Ils peuvent également permettre la fourniture d'énergie en permettant la production d'intermédiaires du cycle de Krebs.

1. Hydrolyse des protéines

1.1. Protéines alimentaires

Les protéines alimentaires doivent être hydrolysées pour libérer leurs acides aminés constitutifs afin que ces derniers soient absorbés par l'organisme. Ce rôle est dévolu aux **protéases** et aux **peptidases**. Certaines de ces enzymes ont été rencontrées lors de l'étude de la régulation des enzymes (cf. Chap. 26.2, Contrôle par clivage protéolytique). Il s'agit d'**endopeptidases** capables de cliver les liaisons peptidiques à l'intérieur de la chaîne protéique.

- **La pepsine**

  Synthétisée au niveau de la muqueuse gastrique, elle clive préférentiellement les liaisons où sont engagés les acides aminés aromatiques. Son pH optimal étant de 2, elle agit surtout dans l'estomac et au début de l'intestin.

- **La trypsine**

  Elle est secrétée par le pancréas et poursuit dans le duodénum le travail commencé par la pepsine. Son pH optimal est proche de 8, et elle clive préférentiellement les liaisons où sont engagés les acides aminés basiques.

- **La chymotrypsine**

  Elle est également produite par le pancréas. Son pH optimal est également proche de 8, et elle coupe les liaisons où sont engagés les acides aminés aromatiques.

Ces trois enzymes vont alors produire dans l'intestin des peptides de petite taille et un peu d'acides aminés libres. Des **exopeptidases** vont alors intervenir en hydrolysant les liaisons peptidiques situées aux extrémités.

- **Les carboxypeptidases**

  Elles hydrolysent la liaison peptidique du côté C-terminal.

- **Les aminopeptidases**

  Elles hydrolysent la liaison peptidique du côté N-terminal.

1.2. Protéines endogènes

Il existe deux grandes voies de dégradation pour les protéines endogènes : les lysosomes et le complexe du protéasome (cf. du même auteur *Biologie moléculaire*, Chap. 17.4, La dégradation des protéines)

Les **lysosomes** sont des organites remplis d'hydrolases agissant à pH acide. Ce système est globalement non sélectif et dégrade tous les types de protéines.

Le système du **protéasome** dégrade sélectivement les protéines qui ont été combinées avec l'**ubiquitine**, petite protéine servant de marqueur.

1.3. Acides aminés indispensables

Lors de la dégradation des protéines, il est indispensable que l'organisme trouve dans l'alimentation certains acides aminés qu'il ne peut pas synthétiser. Ces acides aminés qualifiés d'indispensables sont au nombre de 8.

Deux autres, l'histidine et l'arginine sont qualifiés de semi-indispensables car seuls les nourrissons ont besoin d'une source exogène.

Les 10 autres sont donc non indispensables et peuvent être synthétisés par nos voies métaboliques (voir tableau ci-après).

Indispensables	Non indispensables
Tryptophane	Aspartate
Lysine	Glutamate
Méthionine	Asparagine
Phénylalanine	Glutamine
Valine	Sérine
Thréonine	Tyrosine
Leucine	Cystéine
Isoleucine	Alanine
Histidine	Proline
Arginine	Glycine

À noter

Il existe un moyen mnémotechnique très connu pour retenir les acides aminés indispensables sous la forme d'une phrase :

(Hystérique), le très lyrique Tristan fait vachement méditer Yseult (en Argentine)

Les termes entre parenthèses concernent les acides aminés semi-essentiels.

2. Métabolisme des acides aminés

Les acides aminés subissent des réactions générales classiques permettant la synthèse d'autres molécules tels des médiateurs chimiques (cf. Chap. 17, Les dérivés d'acides aminés), la synthèse de glucose en remontant le cycle de Krebs et la glycolyse, la production de corps cétoniques très énergétiques pour des organes comme le cerveau, la dégradation sous forme oxydative pour permettre la production d'énergie, ou enfin l'élimination finale sous forme d'urée.

Les réactions subies sont des :

- **Décarboxylations**

  Elles produisent des amines qui pour la plupart ont été rencontrées dans le chapitre sur les dérivés d'acides aminés. Nous pouvons citer l'histamine (dérivée de l'histidine), la dopamine (dérivée de la phénylalanine ou de la tyrosine), la sérotonine et la mélatonine (dérivées du tryptophane).

Ces décarboxylations sont catalysées par des **décarboxylases**, utilisant souvent le phosphate de pyridoxal comme cofacteur (cf. Chap. 28, Les coenzymes).

- **Transaminations**

  Il s'agit des réactions qui permettent de transférer le groupement amino d'un acide aminé sur un α-cétoacide. Il n'y a ainsi pas de libération d'ammoniaque. Les **transaminases** utilisent également fréquemment le phosphate de pyridoxal comme coenzyme (Fig. 28.11).

Nous avons vu ce mode d'action lors de la conversion de l'aspartate en oxaloacétate lors de l'étude du cycle de Krebs (Fig. 32.10) par l'ASAT.

- **Désaminations oxydatives**

  Ces désaminations se produisent en deux étapes La première consiste à une déshydrogénation de l'acide aminé ce qui forme un iminoacide. La seconde correspond à l'hydrolyse de l'iminoacide en ammoniaque et en α-cétoacide. Il existe ainsi une voie qui permet de passer du glutamate à l'α-cétoglutarate grâce à la **glutamate déshydrogénase**.

2.1. Catabolisme général des acides aminés

Le catabolisme des acides aminés est particulièrement important car il permet de comprendre les interconnexions avec les autres voies métaboliques.

Ces interconnexions permettent ainsi de classer les acides aminés en différents groupes suivant les composés formés :

- **Premier groupe**

  Il comporte les acides aminés permettant la synthèse du pyruvate. Si l'organisme est en manque d'énergie, ce dernier sera transformé en acétyl-CoA, puis oxydé par le cycle de Krebs. Si l'organisme est à jeun, le pyruvate va « remonter » la glycolyse par la voie de la néoglucogenèse en formant tout d'abord l'oxaloacétate, puis au final du glucose.

  On y regroupe la sérine, l'alanine, la cystéine, la glycine et la thréonine.

- **Second groupe**

  On y place les acides aminés qui fournissent des intermédiaires du cycle de Krebs. Ces acides aminés interviennent donc également dans la synthèse de glucose.

  On y regroupe le glutamate, la glutamine, l'aspartate, l'asparagine, l'arginine, l'histidine, méthionine, isoleucine, méthionine, la valine, la phénylalanine et la tyrosine.

Les acides aminés de ces deux premiers groupes sont donc qualifiés d'acides aminés **glucoformateurs**.

- **Troisième groupe**

  Il comporte les acides aminés formant des corps cétoniques tel que l'acétoacétyl-CoA et l'acétoacétate. Ces corps cétoniques sont soit éliminés de l'organisme par les urines ou par les poumons (cétone), soit vont servir de source d'énergie pour des organes tels que le cerveau et le cœur.

  On y regroupe l'isoleucine, la lysine, le tryptophane, la phénylalanine et la leucine. Ces acides aminés sont donc qualifiés de **cétoformateurs**.

Remarque

La phénylalanine, la tyrosine et l'isoleucine font partie de deux groupes. Ils sont donc à la fois glucoformateurs et cétoformateurs.

2.2. Glycine et sérine

Ces deux acides aminés non indispensables sont étroitement liés car la sérine permet ensuite la synthèse de la glycine.

La sérine est formée à partir du **3-phosphoglycérate**, intermédiaire de la glycolyse, par une suite de trois réactions décrites dans la figure 34.1.

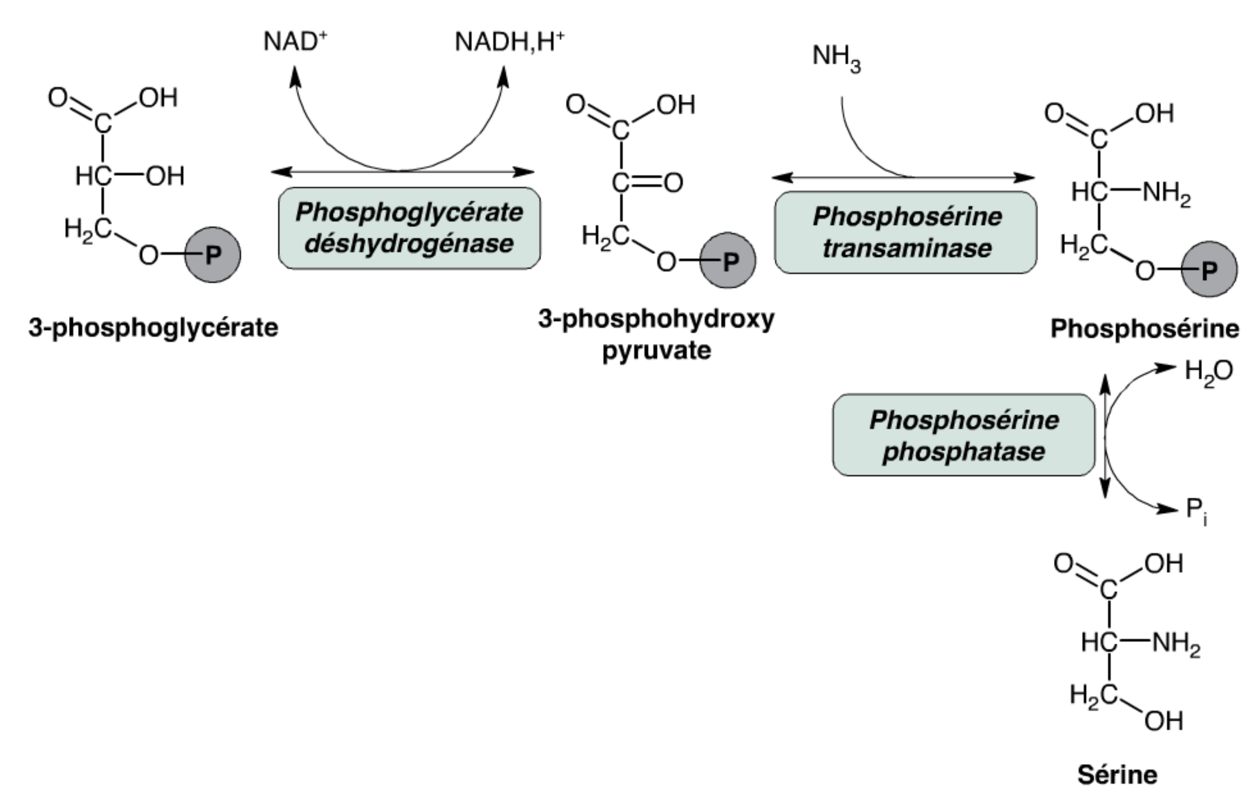


Figure 34.1 Formation de la sérine à partir du 3-phosphoglycérate.

La transformation de la sérine en glycine se fait alors en une seule réaction avec production de N5, N10-méthylène THF, molécule impliquée dans le transport des groupes méthyl (Fig. 34.2).

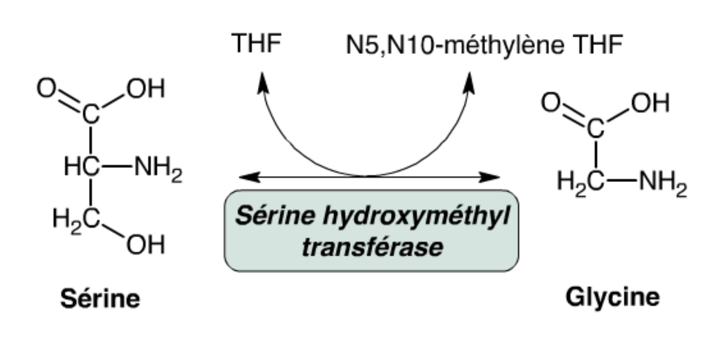


Figure 34.2 Formation de la glycine à partir de la sérine.

Les molécules de sérine et de glycine peuvent ensuite être converties en divers composés aux rôles très variables dont certaines ont déjà été rencontrées dans le chapitre 17 (Les dérivés des acides aminés). Ces molécules sont répertoriées dans le tableau ci-dessous :

Glycine		Sérine	
Molécule formée	**Rôle**	**Molécule formée**	**Rôle**
Créatine	Réserve énergétique dans le muscle sous forme de phosphocréatine	Acétylcholine	Neurotransmetteur de la plaque motrice
Glutathion	Lutte contre les oxydations cellulaires	Pyruvate	Entrée dans le cycle de Krebs
Acide glycocholique	Sel biliaire		
Acide hippurique	Permet l'élimination de l'acide benzoïque dans les urines		

2.3. Glutamate et glutamine

Nous avons vu précédemment que le glutamate avait comme précurseur l'α-cétoglutarate, intermédiaire du cycle de Krebs.

Dans l'étude du cycle de Krebs, nous avons montré que la transformation de l'aspartate en oxaloacétate par l'ASAT s'accompagnait de la transformation de l'α-cétoglutarate en glutamate (Fig. 32.10). Il s'agit de la voie des transaminases.

L'autre voie met en jeu une désaminase, la **glutamate déshydrogénase** (Fig. 34.3) qui est réversible contrairement aux autres désaminations oxydatives. Il arrive ainsi parfois que cette enzyme soit nommée l'**α-cétoglutarate déshydrogénase**.

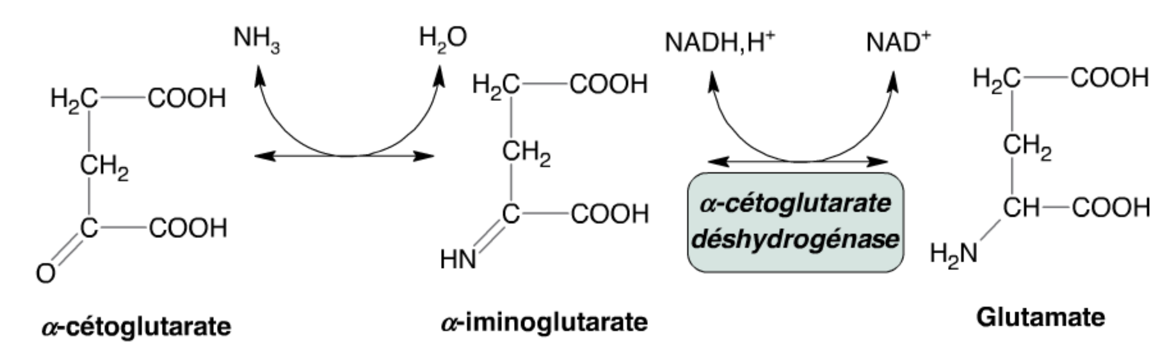


Figure 34.3 Transformation de l'α-cétoglutarate en glutamate.

La glutamine et le glutamate peuvent être interconvertis par la **glutamine synthétase** et la **glutaminase** (Fig. 34.4).

H_2O NH_4^+
Glutaminase
Glutamine synthétase
H_2O + ADP + P_i NH_4^+ + ATP
Glutamine
Glutamate

Figure 34.4 Interconversion glutamine ↔ glutamate.

Le glutamate peut ensuite conduire au **γ-semi-aldéhyde glutamate**, donnant lui-même le **Δ-5-pyrroline carboxylate (P5C)**. Ce dernier peut soit se cycliser pour former de la **proline**, soit être transaminé pour former de l'**ornithine**. Nous verrons dans le cycle de l'urée que l'ornithine conduit ensuite à l'**arginine** (Fig. 34.5).

Rappelons enfin que la glutamine représente la voie de transport de l'azote dans le sang, tout comme l'urée. Lorsque la glutamine arrive au niveau du rein, il y a production d'ammoniac NH_3 et élimination dans les urines. Tout ceci sera développé dans le paragraphe consacré aux voies d'élimination de l'azote.

2.4. Arginine

Comme nous le verrons dans le cycle de l'urée, l'arginine est le composé final qui sera transformé dans le réticulum endoplasmique en **urée** et en **ornithine** (Fig. 34.5) par action de l'**arginase**.

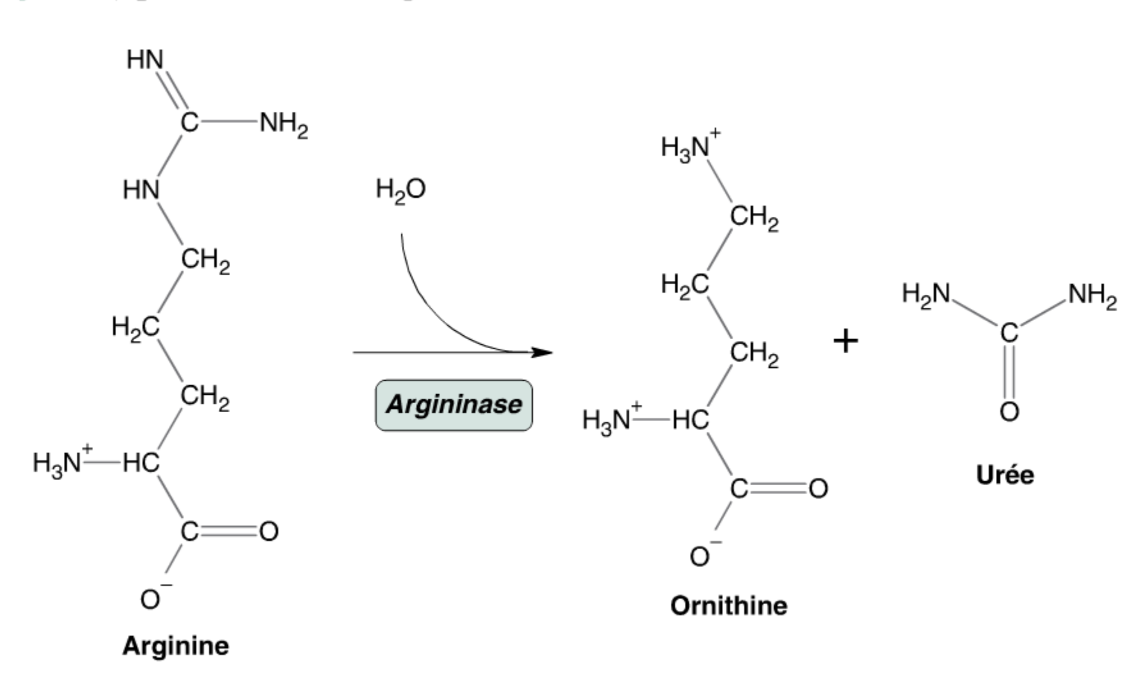


Figure 34.5 Transformation de l'arginine par l'argininase.

Sous l'action des bactéries intestinales, l'ornithine peut ensuite conduire à la formation de **putrescine** et de **cadavérine**.

Lors de la synthèse du monoxyde de carbone par les **NO synthases**, nous avions montré que deux étapes enzymatiques permettaient de transformer l'arginine en **citrulline** et en **NO** (cf. Chap. 18.2, Synthèse du NO).

L'arginine est également impliquée dans la synthèse d'un dérivé d'acide aminé, la **créatine**, qui donne dans le muscle de la **phosphocréatine** (cf. Chap. 17.9). Nous avons vu qu'un autre acide aminé, la glycine, est également nécessaire lors de cette synthèse.

L'ensemble de ces réactions est résumé dans la figure 34.6 ci-dessous :

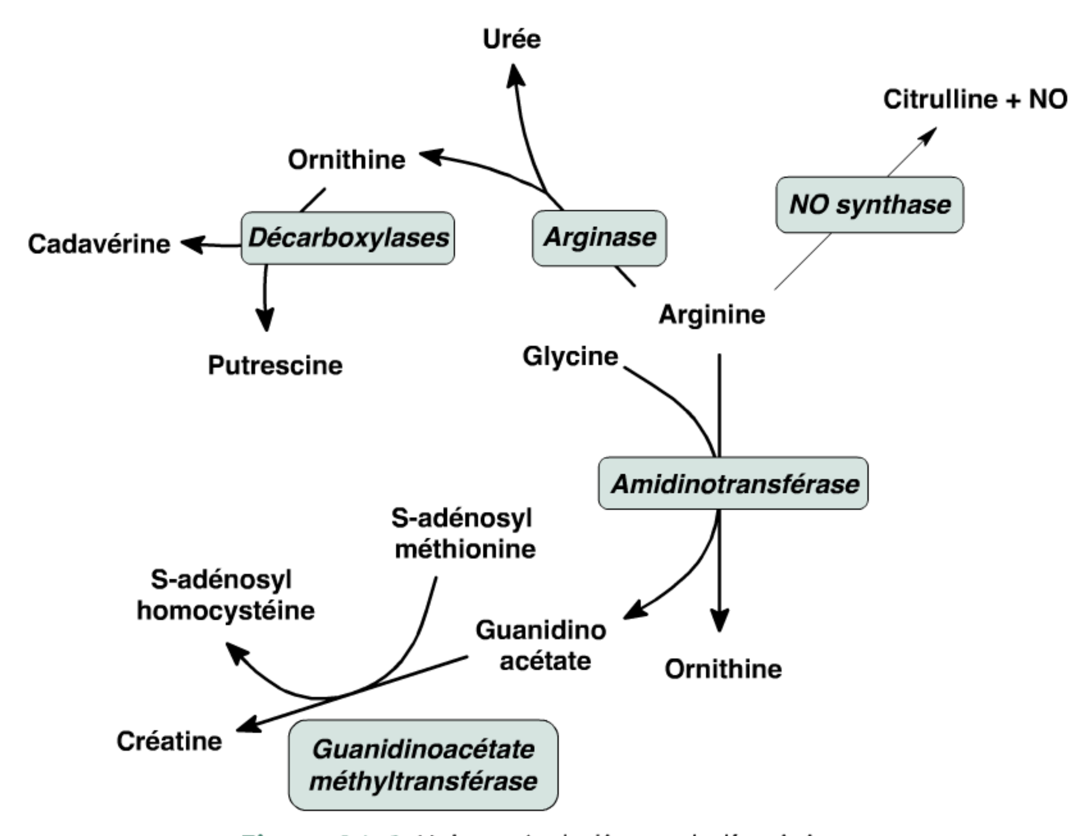


Figure 34.6 Voies métaboliques de l'arginine.

2.5. Acides aminés branchés : leucine, isoleucine et valine

Ces trois acides aminés subissent l'action de **transaminases**, ce qui forme des α-céto-acides. Ces derniers vont être pris en charge par une **déshydrogénase** commune aux trois acides aminés avec formation d'acyls-CoA.

Ces acyls-CoA vont ensuite être oxydés par une β-oxydation semblable à celle des acides gras.

Les produits finaux seront l'acétyl-CoA et le succinyl-CoA pour une entrée dans le cycle de Krebs ou la gluconéogenèse. Il y a également production d'acéto-acétate pour la production de corps cétoniques qui permettent à certains tissus de fabriquer de l'énergie.

Nous pouvons donc dire que la leucine est un acide aminé cétogène, la valine un acide aminé glucoformateur et l'isoleucine à la fois cétogène et glucoformateur (Fig. 34.7).

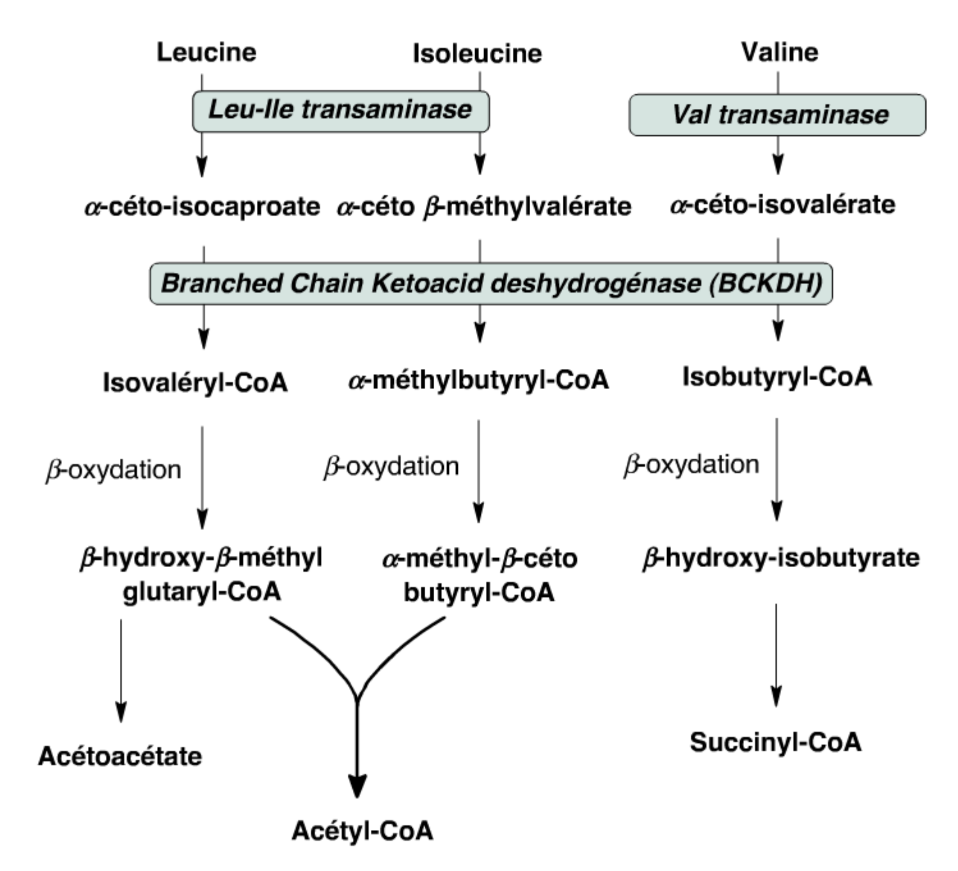


Figure 34.7 Métabolisme général des acides aminés branchés.

2.6. Acides aminés soufrés : méthionine et cystéine

La cystéine peut être synthétisée à partir de la méthionine **(*trans*-sulfuration)**. La réaction inverse n'étant pas possible chez l'homme, ceci explique le caractère indispensable de la méthionine. Nous verrons cependant que la méthionine peut être synthétisée à partir de l'**homocystéine** (voie de la **reméthylation**), qui ne peut pas être formée à partir de la cystéine. C'est donc cette homocystéine qui est réellement indispensable plutôt que la méthionine.

La méthionine est transformée en **S-adénosyl-méthionine** qui participe aux réactions de méthylations. Le groupe méthyl peut ainsi être transféré à diverses molécules lors de leur synthèse.

La cystéine pourra former du **pyruvate** puis de l'acétyl-CoA avant une entrée dans le cycle de Krebs.

La cystéine permet également la synthèse de la **taurine** (cf. Chap. 17.10) qui est combiné aux sels biliaires, mais qui joue également un rôle de neurotransmetteur.

Elle permet également la synthèse d'un coenzyme très important : le **coenzyme A**. Enfin, nous avons déjà rencontré la structure du **glutathion**, tripeptide, nécessitant du glutamate, de la glycine et de la cystéine.

Toutes ces réactions sont résumées dans la figure 34.8 ci-dessous :

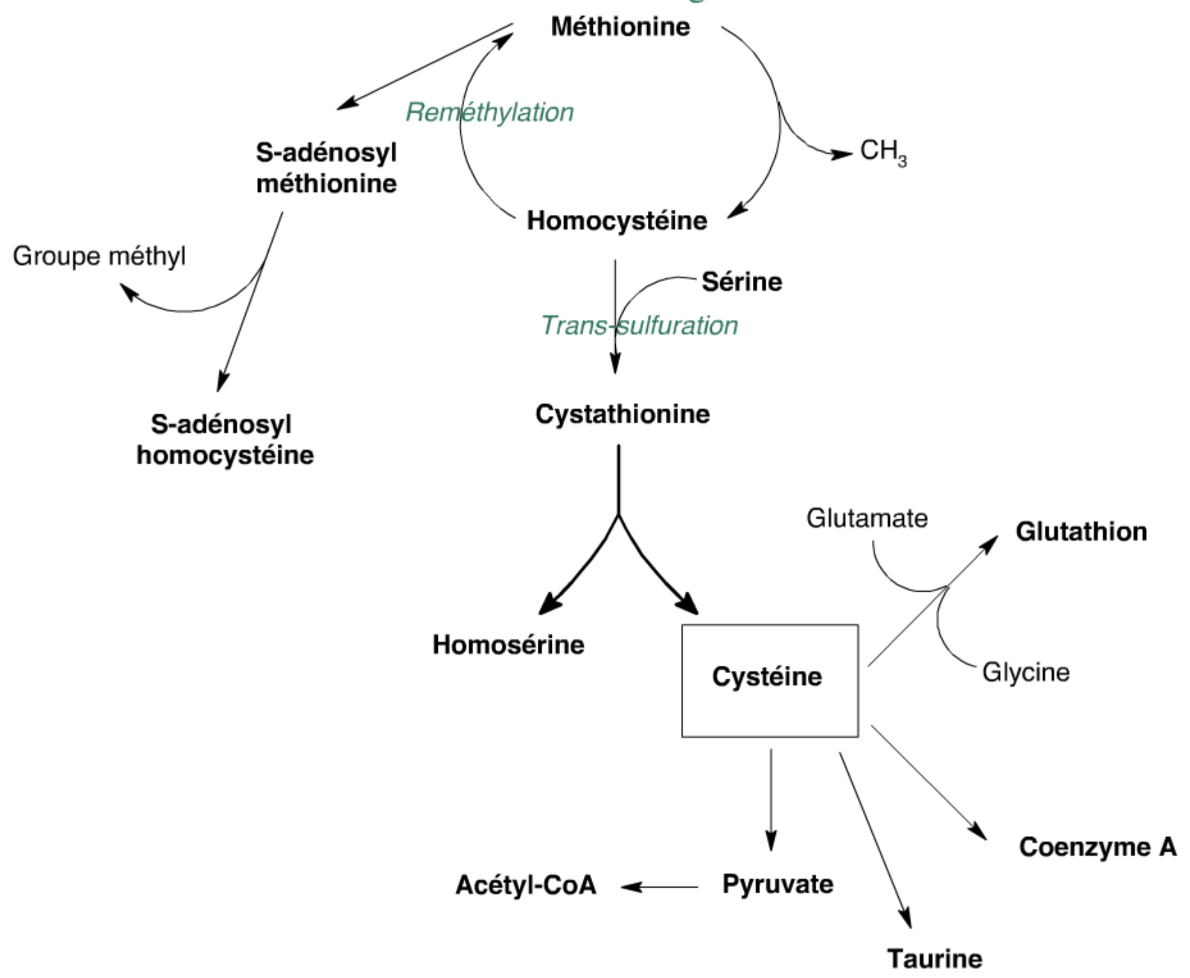


Figure 34.8 Métabolisme de la cystéine et de la méthionine.

2.7. Acides aminés aromatiques : phénylalanine, tyrosine et tryptophane

Nous avons déjà rencontré les liens entre la phénylalanine et la tyrosine dans la production des catécholamines (Fig. 17.2). Nous comprenons ainsi que si la phényl-alanine est indispensable, la tyrosine ne l'est pas puisqu'elle peut aisément être formée à partir de la phénylalanine. Cette réaction est très simple puisqu'il s'agit d'hydroxyler le noyau aromatique (Fig. 34.9). Cette réaction est catalysée par la **phénylalanine hydroxylase**, enzyme qui utilise la **tétrahydrobioptérine** (Fig. 28.5) comme co-enzyme. Nous avons vu lors de l'étude des coenzymes qu'un problème dans cette réaction entraîne la phénylcétonurie (cf. Chap. 28.2).

La tyrosine est ainsi le précurseur (Fig. 34.10) :

- des catécholamines qui sont des neurotransmetteurs ou des hormones (cf. Chap 17.2) ;
- du fumarate qui peut rejoindre le cycle de Krebs, puis former du glucose par la néoglucogenèse ;
- de l'acéto-acétate qui rentre dans le métabolisme des corps cétoniques.

O_2 H_2O

Phénylalanine hydroxylase

BH_4 BH_2

Phénylalanine Tyrosine

Figure 34.9 Hydroxylation de la phéylalanine en tyrosine.

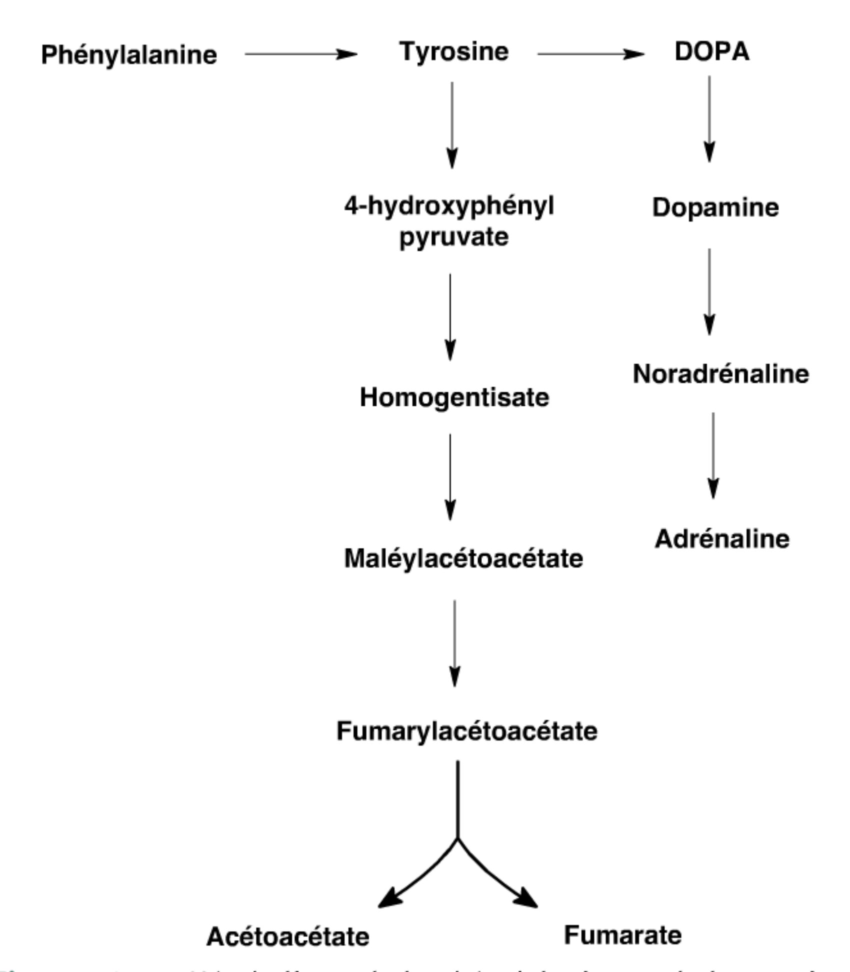


Figure 34.10 Métabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine.

Concernant le tryptophane, nous avons déjà vu quelques-unes des molécules qu'il permet de former dans l'organisme :

- la sérotonine (cf. Chap. 17.3);
- la mélatonine (cf. Chap. 17.4);
- le NAD^+ et le $NADP^+$ (cf. Chap. 28.1, Les coenzymes).

3. Les voies d'élimination de l'azote

L'homme élimine principalement l'azote sous forme d'urée (environ 80 %) produite dans le foie. Mais on retrouve également des sels ammoniacaux (ions NH_4^+) et de l'acide urique formés au niveau rénal. L'ammoniac est en effet un produit très toxique, que seuls les animaux aquatiques peuvent produire. Son élimination se fait alors par simple diffusion dans le milieu extérieur. Pour les animaux terrestres notamment, la toxicité de l'ammoniac empêche sa formation et son transport dans l'organisme, d'où le choix de l'urée (chez les Mammifères) ou de l'acide urique (chez les oiseaux et les reptiles).

Nous allons étudier l'ensemble de ces voies métaboliques qui reprennent en partie ce que nous avons déjà dit concernant deux acides aminés importants : la glutamine et l'arginine.

3.1. Le cycle de l'urée : uréogenèse

Ce cycle regroupe toutes les réactions permettant la fixation de l'azote sous forme d'urée. Ce cycle se déroule exclusivement dans les hépatocytes, et évite la production d'ammoniaque toxique pour l'organisme. L'azote utilisé dans ce cycle provient soit de la glutamine, soit d'ions ammonium NH_4^+ produits dans les reins.

La glutamine amène l'ammoniaque jusqu'au foie où des réactions enzymatiques entre la mitochondrie et le cytoplasme vont permettre la synthèse de l'urée.

Dans la mitochondrie

La glutamine va céder un premier atome d'azote sous forme d'ammoniaque en se transformant en glutamate. Nous avons déjà parlé de l'enzyme responsable de cette réaction, la **glutaminase** (Fig. 34.4).

Cette molécule d'ammoniaque sera incorporée dans le **carbamyl phosphate**, par la **carbamyl phosphate synthétase I (CPSI)** ce qui nécessite des ions bicarbonates et 2 molécules d'ATP (Fig. 34.11).

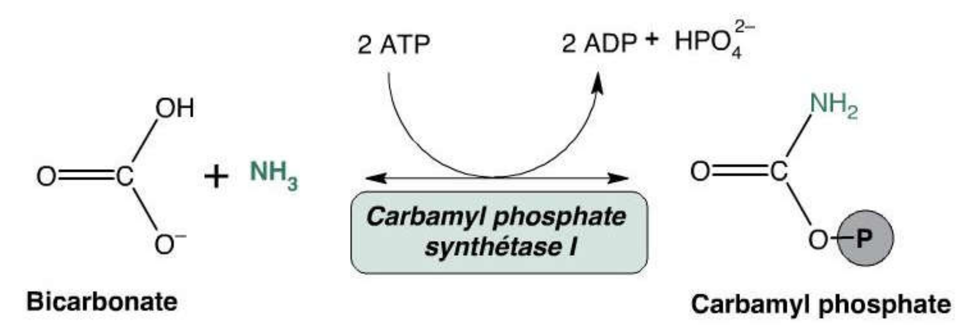


Figure 34.11 Formation du carbamyl phosphate.

Ce carbamyl phosphate évolue ensuite vers la **citrulline** grâce à l'**ornithine**, réaction catalysée par l'**ornithine carbamyl transférase (OTC)**. Cette enzyme n'est

exprimée que dans les hépatocytes, ce qui explique que l'urée ne soit synthétisée que dans le foie. La citrulline va ensuite être exportée vers le cytosol (Fig. 34.12).

COO^- / $HC—NH_3^+$ / $(CH_2)_3$ / NH_3^+
HPO_4^{2-}
Ornithine carbamyl transferase
Carbamyl phosphate
Ornithine
Citrulline

Figure 34.12 Synthèse de la citrulline.

Remarque

La CPSI est une enzyme allostérique activé par le **N-acétyl glutamate**, dérivé du glutamate. En effet, l'augmentation du taux de glutamate provenant de la glutamine active l'enzyme chargée de récupérer de cette même glutamine l'ammoniaque. Ainsi, l'augmentation de la glutamine active la synthèse de l'urée, donc l'élimination de l'azote dans les urines.

Dans le cytosol

Une fois dans le cytosol, la citrulline va se condenser avec l'aspartate pour former l'**argininosuccinate**. Cette réaction est catalysée par l'**argininosuccinate synthétase (ASS)**. Cette réaction nécessite une grande quantité d'énergie, fournie grâce à la liaison riche en énergie de l'ATP (Fig. 34.13).

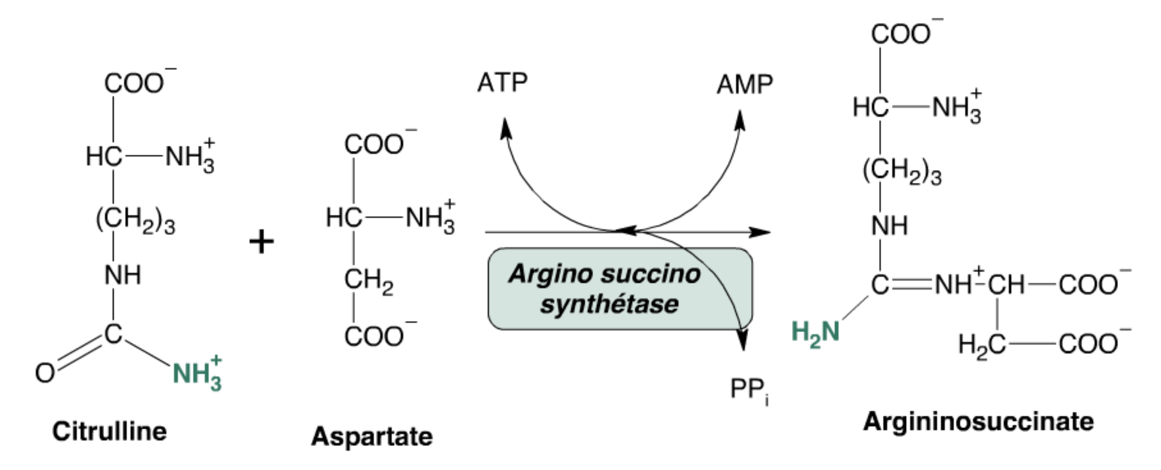


Figure 34.13 Synthèse de l'argininosuccinate.

Remarque
L'aspartate nécessaire à cette étape provient le plus souvent du glutamate formé dans la mitochondrie par une réaction de transamination catalysée par l'ASAT (Fig. 32.10). L'autre substrat de cette enzyme est l'oxaloacétate.

L'**arginosuccinate lyase (ASL)** va ensuite scinder l'arginosuccinate en **fumarate** et en **arginine**. Nous pouvons noter que le fumarate formé est d'isomérie *trans* (Fig. 34.14).

Figure 34.14 Synthèse de l'arginine à partir de l'argininosuccinate.

Ce fumarate sera ensuite dégradé par une **fumarase** pour former du **malate**, puis de l'oxaloacétate qui permettra de resynthétiser de l'aspartate. Il est à noter que ces deux étapes sont communes avec le cycle de Krebs.

Comme nous venons de le voir, l'oxaloacétate provient du malate, mais puisqu'il s'agit d'un des intermédiaires du cycle de Krebs, il provient également du pyruvate dont nous avons déjà vu les multiples sources (acides aminés, glucose…).

L'arginine sera ensuite prise en charge par une enzyme de la membrane du réticulum endoplasmique, l'**argininase**, qui forme de l'**urée** et de l'**ornithine** (Fig. 34.15). Cette ornithine va retourner dans la mitochondrie pour initier un nouveau cycle.

Remarque
Nous avons vu que l'ornithine peut permettre la synthèse de glutamate en passant par le **γ-semi-aldéhyde glutamate** (Fig. 34.5).

Figure 34.15 Synthèse de l'urée et de l'ornithine.

L'urée passe ensuite dans la circulation sanguine pour arriver aux reins et être éliminée dans les urines.

L'ensemble de ce cycle de l'uréogenèse est résumé sur la figure 34.16.

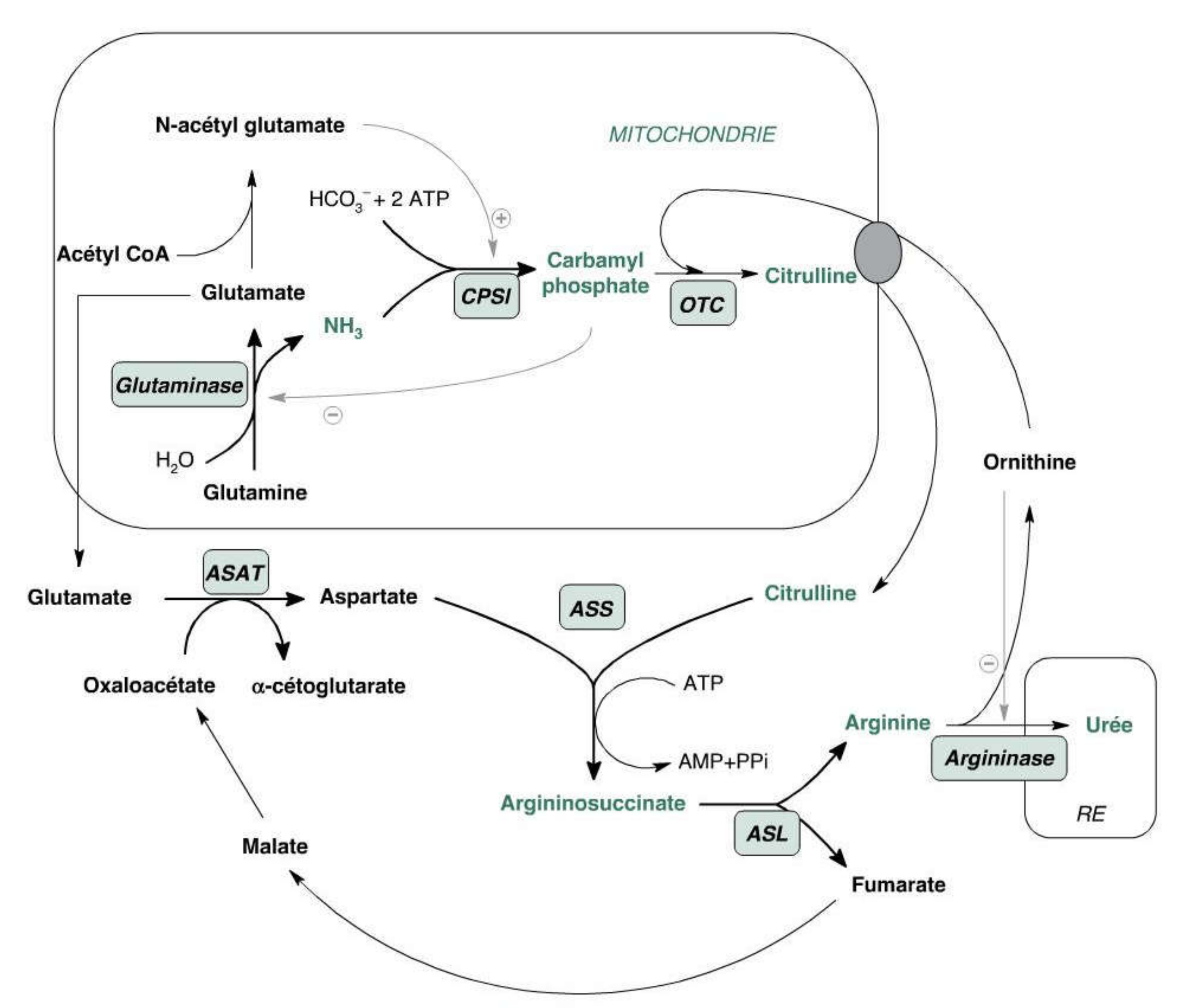


Figure 34.16 Cycle de l'urée.

3.2. Synthèse de l'ammoniaque

Comme nous l'avons déjà dit, la glutamine transporte l'azote sous une forme non toxique. Au niveau du rein, une **glutaminase** transforme la glutamine en glutamate avec production d'ions ammonium NH_4^+. Ces ions se retrouvent ensuite dans les urines, tandis que le glutamate retourne dans la circulation sanguine pour être capté par le foie.

Synthèse

Je sais définir
- Acide aminé indispensable et non indispensable
- Acides aminés glucoformateurs et cétoformateurs
- Transamination

Je connais
- Les sources d'acides aminés dans l'organisme
- La liste des acides aminés indispensables et non indispensables
- Le métabolisme des principaux acides aminés
- Le cycle de l'urée

Je sais
- Lier le métabolisme de certains acides aminés à d'autres voies métaboliques, notamment celles du glucose
- Expliquer les possibilités d'élimination de l'azote chez l'homme, en indiquant notamment le rôle du foie et des reins

Questions à choix multiples

1 Parmi les propositions suivantes concernant le cycle de l'urée, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

❒ **a.** La carbamyl phosphate synthétase est une enzyme allostérique inhibée par le N-acétylglutamate.
❒ **b.** L'arginine est le précurseur direct de l'urée.
❒ **c.** L'urée doit être éliminée dans les urines du fait de sa toxicité pour le système nerveux.
❒ **d.** L'argino succino synthétase est une enzyme mitochondriale.
❒ **e.** La production journalière d'urée est de l'ordre de 15 à 30 g.

2 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Un iminoacide peut être formé par transamination.
❒ **b.** Les acides aminés glucoformateurs forment tous du pyruvate, transformé ensuite acétyl-CoA puis en glucose.
❒ **c.** Les acides aminés sont soit glucoformateurs, soit cétoformateurs.
❒ **d.** Les transaminases utilisent fréquemment le phosphate de pyridoxal comme coenzyme.
❒ **e.** Le tryptophane est cétoformateur.

3 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** La sérine permet de synthétiser la glycine par un transfert de groupe méthyl.
❒ **b.** La glycine permet la synthèse du glucagon.
❒ **c.** La glutamine est le transporteur privilégié de l'azote dans le sang.
❒ **d.** Le glutamate peut être converti irréversiblement en glutamine.
❒ **e.** Le glutamate peut être formé à partir de l'α-cétoglutarate par la voie des transaminases.

4 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** L'arginine peut être transformée par une suite de réactions en urée.
❒ **b.** Les acides aminés branchés peuvent être transformés en intermédiaires du cycle de Krebs.
❒ **c.** L'isoleucine permet la formation de corps cétoniques.
❒ **d.** La méthionine peut être synthétisée à partir de la cystéine.
❒ **e.** La synthèse de la cystéine à partir de la méthionine s'appelle la trans-sulfuration.

5 Parmi les propositions suivantes, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Le coenzyme A est formé à partir de la cystéine.
❒ **b.** La tyrosine est formée à partir de la phénylalanine par une réaction de méthylation.
❒ **c.** La tyrosine est le précurseur de l'adrénaline.
❒ **d.** L'urée est une voie mineure de l'élimination de l'azote chez l'homme.
❒ **e.** La citrulline est synthétisée dans le cytosol.

6 Parmi les propositions suivantes concernant le cycle de l'urée, indiquez laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s).

❒ **a.** Le groupe NH_3 cédé par la glutamine est transféré directement dans la molécule de citrulline.
❒ **b.** Cette réaction à lieu dans les mitochondries des hépatocytes.
❒ **c.** Certaines étapes de ce cycle sont communes avec le cycle de Krebs.
❒ **d.** C'est l'uréase qui permet la synthèse de l'urée.
❒ **e.** Le rein assure la production d'ions ammonium éliminés dans les urines.

Corrigés

1 Bonne(s) réponses(s) : b. et e.

a. Le N-acétylglutamate, dérivé du glutamate, active la carbamyl phosphate synthètase.
b. C'est son hydrolyse qui produit l'urée et l'ornithine.
c. L'urée est non toxique contrairement aux ions ammonium qui le sont.
d. Cette enzyme est cytosolique.

2 Bonne(s) réponse(s) : d. et e.

a. Ce sont les réactions de désaminations oxydatives qui permettent de former des iminoacides.
b. Ils peuvent aussi former des intermédiaires du cycle de Krebs.
c. Trois acides aminés ont les deux caractères à la fois.

3 Bonne(s) réponse(s) : a., c. et e.

b. Il permet la synthèse du glutathion.
d. La réaction inverse est possible par la glutaminase.
e. Cette transformation est également possible par la voie des désaminases.

4 Bonne(s) réponse(s) : b. et e.

a. Une seule réaction catalysée par l'argininase suffit à transformer l'arginine en urée et en ornithine.
c. C'est la leucine qui permet cette formation sous forme d'acétoacétate.
d. Cette réaction n'est pas possible chez l'homme.

5 Bonne(s) réponse(s) : a. et c.

b. La réaction est une hydroxylation du noyau aromatique.
d. C'est au contraire la voie principale.
e. La citrulline est synthétisée dans la mitochondrie, puis sort vers le cytosol.

6 Bonne(s) réponse(s) : b., c. et e.

a. Il faut d'abord passer par un intermédiaire qui est le carbamyl phosphate.
c. La transformation du fumarate en malate, puis en oxaloacétate.
d. C'est l'argininase qui permet la synthèse de l'urée à partir de l'arginine.
e. C'est une autre voie d'élimination de l'azote, l'urée étant produite au niveau du foie.